

Departamento de Física

PROCESSAMENTO DE DADOS EM AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG / IFRM

Miguel Vasco Rodrigues Gonçalves

Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa para
obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Doutor Mário Forjaz Secca

LISBOA

2009

*“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao meu orientador, o Prof. Doutor Mário Secca, pela disponibilidade e relevância de objectivos propostos, e ao Dr. Alberto Leal pelo trabalho realizado enquanto neurofisiologista, e a ambos pela oportunidade de realizar este interessante projecto.

Gostaria também de expressar o meu agradecimento à clínica de Ressonância Magnética de Caselas pela disponibilização dos exames clínicos efectuados aos pacientes em estudo neste projecto.

Um muito obrigado ao apoio técnico do BrainVoyagerTM, cujos esclarecimentos foram absolutamente determinantes na conclusão dos objectivos pretendidos.

Aos meus amigos e aos meus colegas de laboratório pelo companheirismo e discussão de ideias, os meus sinceros agradecimentos.

À minha família e àqueles que, sem o serem, os considero, porque família “é quem está junto de nós”, pelo entusiasmo partilhado na conclusão deste projecto e do mestrado.

A ti, pelo teu apoio, especialmente nas alturas mais críticas, e por me acompanhares ao longo deste processo, muitas vezes sacrificando a tua própria vontade para que eu pudesse alcançar um melhor resultado. Obrigado!

RESUMO

No contexto da epilepsia, torna-se necessária a localização precisa do foco epiléptico com o objectivo da sua remoção cirúrgica em pacientes cuja medicação não é uma opção eficaz. Neste sentido, a aquisição simultânea de electroencefalograma/imagem funcional por ressonância magnética (EEG/IfRM) durante a actividade epileptiforme interictal promete ser uma opção eficaz, na medida em que associa a elevada resolução temporal do EEG à boa resolução espacial da IfRM. Este projecto de investigação tem os objectivos de avaliar a ocorrência e significância de alterações positivas (activações) e negativas (desactivações) no sinal de contraste dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD) relacionadas com descargas epilépticas, bem como de observar a relação entre diferentes sequências funcionais do mesmo paciente segundo duas abordagens: a primeira com respeito ao tipo e localização das respostas e a segunda com respeito à determinação das mesmas segundo uma perspectiva de integração global. Foram estudados seis pacientes com diagnóstico de epilepsia. Recorrendo ao programa BrainVoyager™, foram criados, para cada sequência, quatro mapas estatísticos diferentes, em que o atraso entre a função de resposta hemodinâmica e a activação é de 3, 5, 7 ou 9 segundos, tendo sido obtidas respostas BOLD significantes ($p < 0.05$, com *clusters* de ≥ 5 voxels contíguos). A análise dos resultados tem por base a utilização de uma técnica relativamente recente, em que toda a informação tridimensional anatómica e funcional do cérebro é projectada numa representação plana do mesmo. O grau de correlação obtido entre o modelo adoptado e o sinal dos exames funcionais não foi elevado, verificando-se também que as regiões cerebrais que evidenciam activação/desactivação sofrem grande variabilidade entre sequências do mesmo paciente. Foi ainda observado que zonas de resposta BOLD condizentes entre sequências não implicam necessariamente elevada significância. Estes resultados permitem concluir que, embora esta seja uma técnica com grande potencial, os mecanismos que estão subjacentes aos fenómenos observados ainda não são completamente compreendidos, pelo que actualmente é utilizada apenas no sentido de indicar zonas prováveis para posterior investigação.

Palavras-chave: descargas epilépticas; EEG/IfRM; resposta BOLD; activação; desactivação.

ABSTRACT

In the context of epilepsy, it becomes necessary the precise location of the epileptic focus, as the surgical intervention for its removal is the only option for those patients whose medication is not an effective option. With this in mind, simultaneous electroencephalogram/functional magnetic resonance imaging (EEG/fMRI) during interictal epileptiform discharges promises to be an efficient choice, as it associates high temporal resolution of EEG with good fMRI spatial resolution. This investigation project was intended to evaluate the occurrence and significance of positive (activation) and negative (deactivation) changes in the blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal related to epileptic discharges, as well as to observe the relationship between different functional runs of the same patient following two approaches: the first concerning the type and location of responses and the second respecting the determination of those responses according a global integration view. Six patients who had a diagnosis of epilepsy were studied. Four different statistical maps were created for each run, using the BrainVoyagerTM software, in which the delay between the hemodynamic response function and the activation is 3, 5, 7 or 9 seconds, resulting in significant ($p < 0.05$, with clusters of ≥ 5 contiguous voxels) BOLD responses. The analysis of results is based on the utilization of a relatively recent technique in which all three-dimensional anatomical and functional information of the brain is projected in a flat representation of itself. The degree of correlation between the adopted model and the functional exams was not high, being verified as well that the cerebral areas showing activation/deactivation suffer from great variability between runs of the same patient. It was yet observed that matching BOLD response areas amongst runs do not necessarily imply elevated significance. The results obtained allow concluding that, although this is a technique with great potential, the mechanisms that underlie the observed phenomena are not yet completely understood, in view of which nowadays it is used exclusively in order to point probable areas for further investigation.

Key words: epileptic discharges; EEG/fMRI; BOLD response; activation; deactivation.

LISTA DE ACRÔNIMOS E SIGLAS

ATP – adenosina trifosfato

BOLD – **B**lood **O**xygen **L**evel **D**ependent contrast

DICOM – **D**igital **I**maging **C**ommunications in **M**edicine

DP – densidade protônica

EEG – electroencefalograma

EPI – echo planar imaging

FID – free induction decay

FRH – função de resposta hemodinâmica

IfRM – imagem funcional por ressonância magnética

ILAE – International League Against Epilepsy

IRM – imagem por ressonância magnética

MLG – Modelo Linear Geral

PET – Positron Emission Tomography

rCBF – regional cerebral blood flow

rCBV – regional cerebral blood volume

RF – radiofrequência(s)

RM – ressonância magnética

ROI – Region of Interest

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

SPGR – Spoiled Gradient Recovery

TE – tempo de eco

TR – tempo de repetição

LISTA DE SÍMBOLOS

M – magnetização total

T₁ – relaxação longitudinal

T₂ – relaxação transversal

T₂^{*} – decaimento livre de indução

ÍNDICE DE MATÉRIAS

AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE ACRÓNIMOS E SIGLAS	vi
LISTA DE SÍMBOLOS.....	vi
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 2 – ANATOMIA E FISIOLOGIA CEREBRAIS.....	3
2.1 – O CÉREBRO.....	3
2.2 – CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO	4
2.3 – O POTENCIAL DE ACÇÃO	5
2.4 – A SINAPSE	6
CAPÍTULO 3 – EPILEPSIA.....	8
3.1 – SINTOMATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO	8
3.2 – TRATAMENTO DA EPILEPSIA	10
CAPÍTULO 4 – ELECTROENCEFALOGRAFIA.....	11
4.1 – CARACTERÍSTICAS DO EEG	11
4.2 – TÉCNICAS DE REGISTO.....	11
4.3 – LOCALIZAÇÃO DE FONTES.....	13
CAPÍTULO 5 – IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	14
5.1 – PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	14
5.2 – PROCESSAMENTO DA IMAGEM TRIDIMENSIONAL.....	17
5.3 – IMAGEM FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	22
CAPÍTULO 6 – METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	32
6.1 – CASOS CLÍNICOS	32
6.2 – AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG/IFRM	32
6.3 – PROCESSAMENTO DE DADOS	34
6.4 – PARÂMETROS DA FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA	36
CAPÍTULO 7 – RESULTADOS	37
7.1 – FASE 1 – TIPO, INTENSIDADE E LOCALIZAÇÃO DAS RESPOSTAS	37
7.2 – FASE 2 – CONCORDÂNCIA ENTRE REGIÕES COM ALTERAÇÕES BOLD.....	44
7.3 – FASE 3 – ANÁLISE MÚLTIPLA DAS RESPOSTAS BOLD	50

<i>CAPÍTULO 8 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....</i>	58
<i>CAPÍTULO 9 – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....</i>	61
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	63
<i>ANEXOS.....</i>	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 - Estruturas do cérebro. Corte coronal do cérebro evidenciando as substâncias cinzenta e branca	3
Figura 2.2 – Estrutura de um neurónio típico de um mamífero	4
Figura 2.3 – Potencial de acção num neurónio	6
Figura 2.4 – Transmissão sináptica	7
Figura 4.1 – EEG ictal evidenciando o início de uma crise epiléptica	12
Figura 4.2 – Sistema Internacional 10/20 para registo do EEG clínico	12
Figura 5.1 – Técnica de eco de spin	16
Figura 5.2 – Evolução temporal da forma do molde ao longo do processo de deformação	19
Figura 5.3 – Planos de corte numa estrutura composta apenas por voxels de matéria branca	20
Figura 5.4 – Representação de um hemisfério direito insuflado (a), após a introdução dos cortes (b) e planificado (c)	20
Figura 5.5 – Diagrama esquemático do sinal BOLD, bem como do CBF e CBV em resposta a um breve período de estimulação neuronal	24
Figura 5.6 – Aquisição de um EEG, simultâneo com IfRM, em que se registou a ocorrência de actividade epiléptica interictal	26
Figura 5.7 – Protocolo de estimulação com base num EEG simultâneo com um exame de IfRM	26
Figura 5.8 – Apresentação gráfica de um MLG, em que o modelo consiste em três preditores	29
Figura 5.9 – Mapa estatístico evidenciando activaões positivas e negativas numa representação 3D (a) e na correspondente planificação (b)	30
Figura 7.1 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo	38
Figura 7.2 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse	38
Figura 7.3 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse	39
Figura 7.4 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse	39
Figura 7.5 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse	40
Figura 7.6 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse	40

Figura 7.7 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse	41
Figura 7.8 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva zona de interesse	41
Figura 7.9 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse	42
Figura 7.10 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse	42
Figura 7.11 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse	43
Figura 7.12 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse	43
Figura 7.13 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para duas sequências diferentes, bem como as regiões em comum	45
Figura 7.14 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para duas sequências diferentes	45
Figura 7.15 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para seis sequências diferentes, bem como as regiões em comum	46
Figura 7.16 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para seis sequências diferentes, bem como as regiões em comum	46
Figura 7.17 – Hemisfério esquerdo. Das três sequências diferentes que foram sobrepostas, apenas uma possui respostas que ultrapassam o limiar imposto, pelo que não se verificam regiões em comum	47
Figura 7.18 – Hemisfério direito. Das três sequências diferentes que foram sobrepostas, apenas uma possui respostas que ultrapassam o limiar imposto, pelo que não se verificam regiões em comum	47
Figura 7.19 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes, bem como as regiões em comum	48
Figura 7.20 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes. Não se verificam regiões em comum	48
Figura 7.21 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes, bem como a região em comum	49
Figura 7.22 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes, bem como a região em comum	49
Figura 7.23 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo	51
Figura 7.24 – Zonas de resposta no hemisfério direito	51
Figura 7.25 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo	52
Figura 7.26 – Zonas de resposta no hemisfério direito	52
Figura 7.27 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo	53

Figura 7.28 – Zonas de resposta no hemisfério direito	53
Figura 7.29 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo	54
Figura 7.30 – Zonas de resposta no hemisfério direito	54
Figura 7.31 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo	55
Figura 7.32 – Zonas de resposta no hemisfério direito	55
Figura 7.33 – Respostas hemodinâmicas mais significativas: tipo e grau de correlação com o modelo adotado	56
Figura 7.34 – Número de regiões condizentes e não condizentes ou não visíveis relativamente àquelas obtidas na fase 2	57
Figura a.1 – Ajuste do modelo escolhido para uma ROI do paciente GM, hemisfério esquerdo	70
Figura a.2 – Forma das funções de resposta hemodinâmica com picos a 3, 5, 7 e 9 segundos	71

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1 – Classificação internacional de crises epiléticas	9
Tabela 6.1 – Lesões e tipos de crises epiléticas dos pacientes	32
Tabela 6.2 – Parâmetros de aquisição das imagens funcionais e anatómicas	34
Tabela 7.1 – Regiões cerebrais com activação/desactivação comum em diferentes sequências	56

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

Associada desde a Antiguidade a entidades maléficas e religiosas, a epilepsia foi durante séculos rodeada pelo medo e pela discriminação. Embora ainda se verifique algum estigma social em determinadas regiões, hoje em dia a epilepsia é encarada naturalmente como um distúrbio neurológico, no qual demasiadas células nervosas ficam simultaneamente excitadas, com respeito à actividade neuronal normal.

No contexto da epilepsia, os estudos de aquisição simultânea de electroencefalograma/imagem funcional por ressonância magnética (EEG/IfRM) realizados até hoje mostram que as respostas pelo Método de Contraste Dependente do Nível de Oxigenação Sanguínea (BOLD) observadas nos exames de IfRM estão relacionadas com os picos epileptiformes detectados no EEG, contudo esta ligação está longe de ser totalmente compreendida. Para além das respostas positivas, que provavelmente reflectem aumentos na actividade neuronal e consequente necessidade energética, foram também descobertas respostas negativas, cujas origens são mais difíceis de explicar. Há assim ainda muito a fazer e a descobrir neste campo.

A partir do processamento dos dados funcionais de seis casos clínicos com epilepsia, é avaliada, numa primeira fase, a ocorrência e significância das respostas BOLD consequentes de descargas epilépticas. Numa fase posterior, estuda-se a variação do tipo e local das respostas entre diferentes sequências funcionais do mesmo paciente. Numa última fase, integram-se todas as sequências funcionais respeitantes ao mesmo paciente, segundo uma abordagem de análise global, visando a determinação das respostas BOLD mais robustas.

Para o processamento da informação anatómica e funcional, recorreu-se a uma técnica que permite modificar a forma como esses dados são apresentados. Assim, a partir da representação tridimensional de um hemisfério cerebral, em que são visíveis os respectivos sulcos e circunvoluções, é obtida uma representação insuflada do mesmo e, a partir desta, é obtido um mapa planificado. Neste último, está presente, contudo, toda a informação original. Deste modo, é possível observar a localização de todos os focos de activação neuronal numa mesma imagem e de uma forma mais precisa, uma vez que se tem uma melhor noção da fronteira entre circunvoluções e sulcos e entre margens do mesmo sulco.

Esta dissertação está estruturada de modo a que os resultados possam ser correctamente interpretados tendo por base a informação precedente. Assim, os quatro capítulos posteriores à introdução constituem os fundamentos teóricos nos quais se alicerçou este trabalho.

No capítulo 2 são introduzidos aspectos gerais de anatomia e fisiologia relativos ao cérebro e células nervosas, devido à sua importância na compreensão dos fenómenos electrofisiológicos que constituem a base do EEG e daqueles associados às crises epiléticas.

O terceiro capítulo faz uma introdução à epilepsia: sintomatologia, classificação e métodos de tratamento.

O capítulo 4 trata das características e princípios básicos da electroencefalografia enquanto técnica fundamental para a detecção dos geradores de actividade epilética.

No quinto capítulo são descritos os princípios fundamentais da imagem por ressonância magnética (IRM), revelando com maior pormenor os aspectos da imagem funcional por ressonância magnética, uma vez que é esta a técnica com maior ênfase neste trabalho. É ainda explicado detalhadamente o modo como os dados foram processados.

A parte experimental da dissertação começa com o capítulo 6, que apresenta os casos clínicos e a descrição da metodologia experimental implementada, com incidências no procedimento de aquisição dos exames de EEG e IfRM.

No capítulo seguinte são apresentados os resultados na forma de mapas estatísticos para as várias fases do processamento de dados.

O oitavo capítulo apresenta a discussão dos resultados obtidos, de acordo com os objectivos propostos, incluindo uma análise justificativa das diferenças encontradas entre o modelo proposto e o sinal real e entre diferentes sequências do mesmo paciente. No final, são ainda referidos os principais problemas que surgiram e a forma como foram superados.

O capítulo 9 contém a conclusão final, em que é feita uma apreciação global do trabalho e onde se indicam algumas propostas de interesse relevante para o futuro.

CAPÍTULO 2 – ANATOMIA E FISIOLOGIA CEREBRAIS

Alguns cientistas referem-se ao cérebro como “a última fronteira” na ciência e medicina. Indubitavelmente, o cérebro é o órgão mais misterioso e pobremente compreendido no corpo humano. Embora se saiba muito acerca deste órgão e do sistema nervoso, há ainda muito a descobrir [1].

2.1 – O CÉREBRO

O cérebro é a maior e mais evidente estrutura do encéfalo, constituindo cerca de 80% da massa total deste [1].

O cérebro está dividido em duas metades, os hemisférios cerebrais esquerdo e direito, interligados entre si pelo corpo caloso, situado na parte inferior da fissura inter-hemisférica. Cada hemisfério possui uma fina camada externa de substância cinzenta – o **córtex** cerebral (figura 2.1), que contém os corpos celulares dos neurónios [1]. Situada debaixo do córtex cerebral está uma abundante camada de **substância branca**, contendo feixes de axónios neuronais mielinizados, que lhe conferem a aparência branca [1].

Os hemisférios cerebrais estão divididos em quatro lobos cerebrais: lobo frontal, temporal, parietal e occipital, cada um com funções específicas a desempenhar [1].

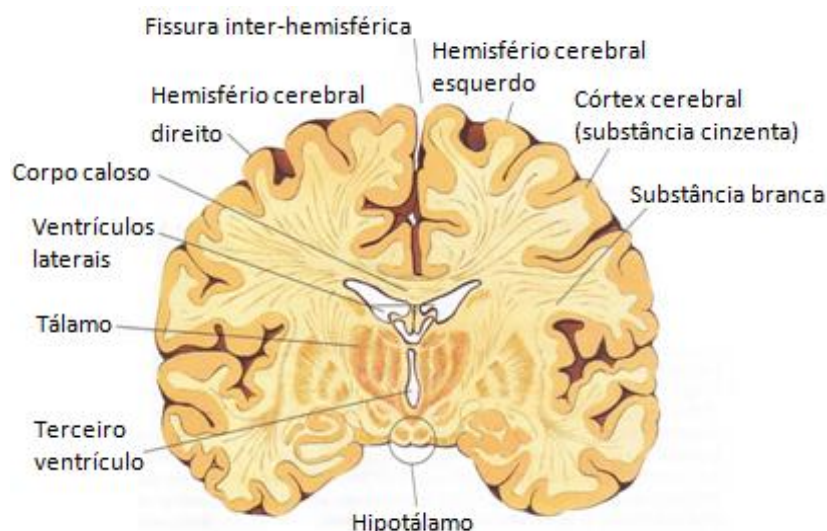


Figura 2.1 - Estruturas do cérebro. Corte coronal do cérebro evidenciando as substâncias cinzenta e branca [adapt. 1].

2.2 – CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO

No sistema nervoso diferenciam-se dois tipos de células: os **neurónios**, ou células nervosas, e as células da glia ou **células gliais** [2].

As células gliais cumprem a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurónios [2].

No que diz respeito aos neurónios, estes são as unidades estruturais fundamentais do sistema nervoso. Estas células altamente especializadas geram impulsos bioeléctricos e transmitem-nos de uma parte do corpo para outra. Estes sinais alertam-nos para uma variedade de estímulos internos e externos e permitem ao nosso organismo responder-lhes [1].

Os neurónios podem assumir mais do que uma forma e vários tamanhos, contudo, todos têm a mesma estrutura básica (figura 2.2). O neurónio é constituído por um volumoso corpo celular, contendo o núcleo que, por sua vez, se encontra rodeado pelo citoplasma e organelos nele existentes. Dois tipos de prolongamentos estendem-se a partir do corpo celular: **axónios** e **dendrites** [1,3].

As dendrites são prolongamentos altamente ramificados que se vão afinando e que terminam em receptores sensoriais especializados (como os neurónios sensoriais primários) ou formam sinapses com neurónios vizinhos, dos quais recebem estímulos. Em geral, as dendrites são o principal meio de entrada de informação para dentro do neurónio, isto é, em direcção ao corpo celular [1,3].

Cada neurónio tem um único axónio que transmite, de uma forma geral, os impulsos para fora do corpo celular. Os axónios apresentam uma estrutura cilíndrica que pode medir até um metro de comprimento, terminando sobre outros neurónios ou órgãos efectores por meio de pequenos ramos que finalizam em pequenas dilatações chamadas botões terminais [3].

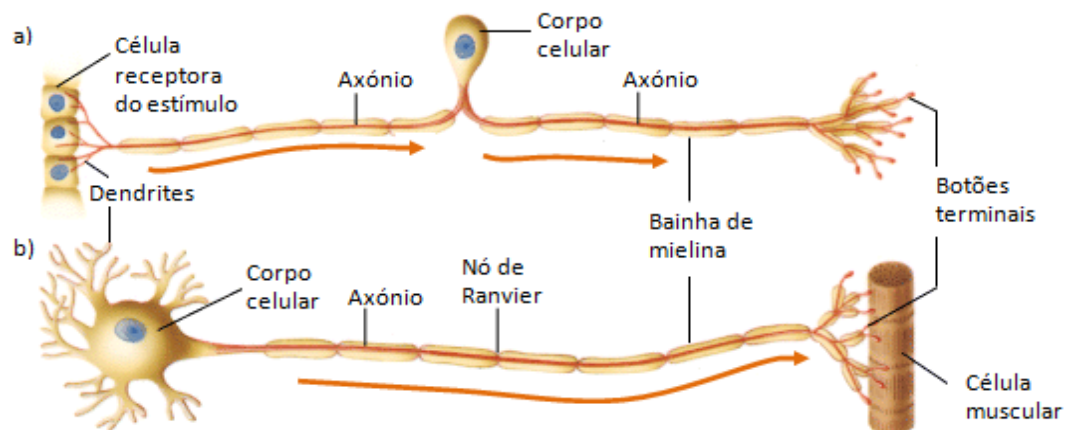


Figura 2.2 – Estrutura de um neurónio típico de um mamífero. a) Neurónio sensorial em que o axónio se ramifica. b) Neurónio motor enervando uma célula muscular. As setas indicam a direcção de condução dos potenciais de acção no neurónio [adapt. 4].

2.3 – O POTENCIAL DE ACÇÃO

As funções do sistema nervoso dependem de uma propriedade fundamental dos neurónios intitulada **excitabilidade**, a qual está intimamente relacionada com as propriedades do seu estado de repouso. Como ocorre em todas as células, o neurónio em repouso mantém um gradiente iónico através da sua membrana plasmática, criando desse modo um potencial eléctrico [3]. A diferença de potencial entre os meios intracelular e extracelular num neurónio típico é cerca de **-70 milivolts**. Este é conhecido como o potencial de repouso da membrana, uma vez que é o potencial da célula nervosa em repouso. Nos neurónios, os iões que são os principais responsáveis por este gradiente são o sódio (Na^+) e o potássio (K^+), que se encontram em maior concentração nos meios extra e intracelular, respectivamente [1,5].

Este gradiente é possível devido ao facto da membrana plasmática do neurónio transportar activamente estes iões através de bombas sódio-potássio. Esta bomba consiste em várias membranas proteicas que transportam os iões Na^+ para o exterior da célula e os iões K^+ para o interior da mesma, utilizando energia na forma de adenosina trifosfato (ATP) [1]. A proporção entre iões transportados pela bomba é $3 \text{ Na}^+ : 2 \text{ K}^+$. Somando a este facto, a membrana da célula nervosa é, em repouso, praticamente impermeável ao sódio, impedindo que este se desloque a favor do seu gradiente electroquímico [5]. Como a saída de sódio não é acompanhada pela entrada de potássio na mesma proporção, resulta que o potencial de repouso da membrana é negativo. Diz-se então que a membrana está **polarizada**.

Quando um neurónio é estimulado, a sua membrana torna-se subitamente mais permeável aos iões Na^+ e, como tal, estes entram para dentro da célula a favor do gradiente electroquímico. Em consequência, ocorre uma alteração do potencial de membrana de -70 mV para +30 mV, fenómeno que tem o nome de **despolarização** da membrana, ficando o neurónio num estado excitado. Uma onda de despolarização, conhecida como **potencial de acção**, transmite-se então ao longo da membrana plasmática (figura 2.3 a) [3,5].

Imediatamente após a despolarização dá-se o fenómeno de **repolarização**, em que a membrana retorna ao seu estado anterior. A repolarização da membrana é resultado de dois factores: (1) um súbito decréscimo na permeabilidade da membrana aos iões de sódio, que interrompe o seu influxo, e (2) um rápido efluxo de iões potássio [1]. Observa-se que o potencial de membrana decresce momentaneamente abaixo dos -70 mV neste processo – **hiperpolarização** da membrana – o que se deve a um atraso no encerramento dos canais de potássio presentes na membrana (figura 2.3 b) [5]. Quando um neurónio deixa de ser

estimulado, a bomba sódio-potássio rapidamente restabelece as concentrações intra e extracelulares de ambos os iões, preparando-o para um novo potencial de acção [1].

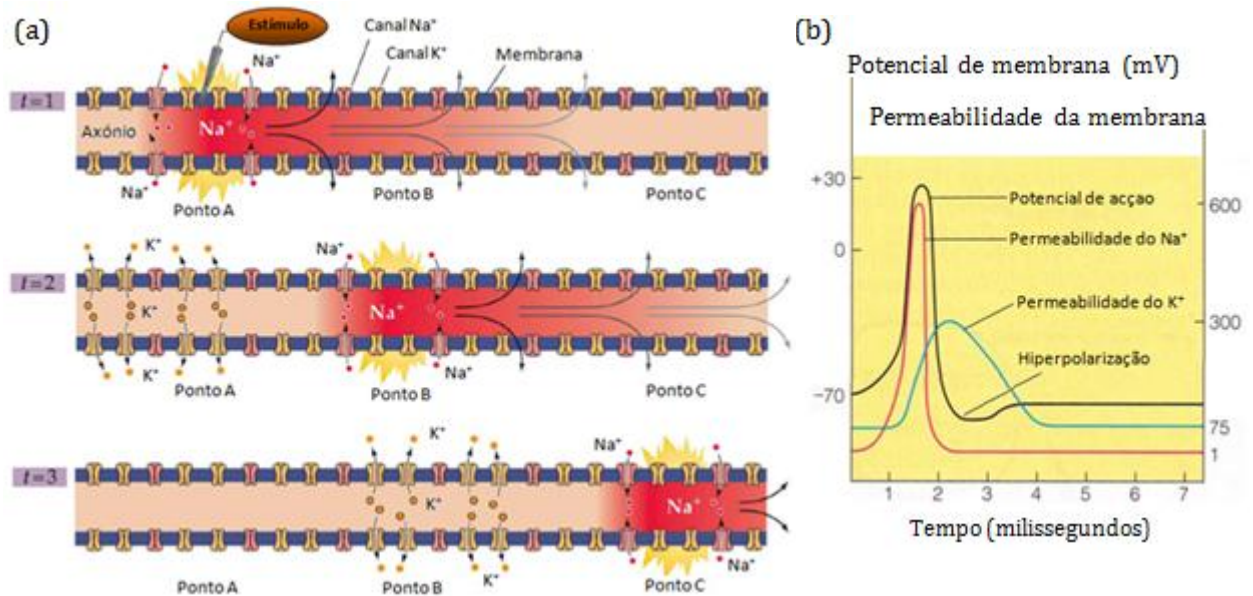


Figura 2.3 – Potencial de acção num neurónio: (a) onda de despolarização [adapt. 5]. (b) Potencial de membrana e permeabilidade aos iões Na^+ e K^+ [adapt. 1].

2.4 – A SINAPSE

A informação chega e abandona o cérebro por meio de impulsos nervosos que são propagados através dos neurónios. Estes impulsos transmitem-se de um neurónio para outro mediante um pequeno espaço que os separa. Esta junção tem o nome de **sinapse**. Existem dois tipos de sinapses: químicas e eléctricas. As sinapses químicas consistem em (1) um botão terminal (ou outro tipo de terminação axonal) do neurónio pré-sináptico (o que transmite o impulso), (2) um espaço entre os neurónios adjacentes – **fenda sináptica**, e (3) a membrana da dendrite do neurónio pós-sináptico (aquele que recebe o impulso) [1]. As sinapses eléctricas são, por sua vez, relativamente mais simples estrutural e funcionalmente, tendo lugar em locais especializados denominados *gap junctions* [2].

Como se dá então a transmissão sináptica entre neurónios adjacentes?

Nas sinapses de origem química, quando um potencial de acção alcança um botão terminal, a despolarização da membrana plasmática do botão estimula um rápido influxo de iões de cálcio. Estes iões, por sua vez, estimulam a libertação, por exocitose, de substâncias químicas armazenadas em pequenas vesículas no botão terminal. Estes químicos são conhecidos como **neurotransmissores**. Os neurotransmissores são libertados para a fenda sináptica e

posteriormente ligam-se aos receptores localizados na membrana do neurónio pós-sináptico. Na maioria dos casos, isto estimula um rápido aumento na permeabilidade da membrana do neurónio pós-sináptico aos iões de sódio, o que irá desencadear um novo potencial de acção na célula pós-sináptica – sinapse excitatória. Contudo, existem também sinapses inibitórias que, como o próprio nome indica, inibem a transmissão do impulso nervoso por meio de neurotransmissores que tornam a membrana da célula pós-sináptica menos excitável. Uma única célula nervosa pode ter até 50000 sinapses, e é a soma de impulsos excitatórios e inibitórios que vai definir se o neurónio pós-sináptico gera um potencial de acção ou não [1].

Nas sinapses eléctricas, a corrente iónica é transferida directamente de uma célula para outra, uma vez que os canais existentes nas *gap junctions* permitem a passagem directa dos iões do citoplasma de uma célula para o citoplasma da outra, criando, quase instantaneamente, um potencial de acção no neurónio pós-sináptico. Deste modo, a transmissão da informação por meio de sinapses eléctricas é manifestamente mais rápida relativamente às sinapses químicas. Porém, as sinapses de origem eléctrica são utilizadas apenas no sentido de enviar sinais de despolarização; elas não possuem a capacidade de produzir impulsos inibitórios ou de alterar as propriedades eléctricas das células pós-sinápticas [2].

A um aumento da activação neuronal corresponde um consumo de glicose mais elevado, a qual é degradada preferencialmente em condições aeróbias. Como forma de responder a esta necessidade, as quantidades de oxigénio sanguíneo e, conseqüentemente, de oxihemoglobina, aumentam na região em causa. É este aumento de hemoglobina oxigenada que é utilizado pela ressonância magnética funcional para medir esse aumento de actividade.

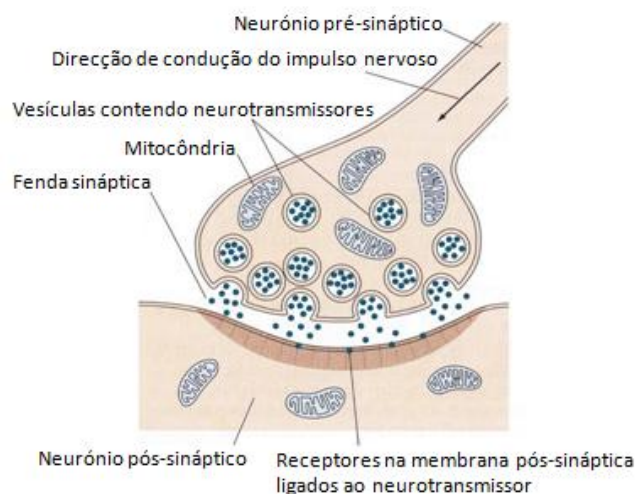


Figura 2.4 – Transmissão sináptica
[adapt. 1].

CAPÍTULO 3 – EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio neurológico que afecta pessoas de todas as idades e em todos os países do mundo.

3.1 – SINTOMATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

Esta perturbação é caracterizada por ataques (ou crises) recorrentes e espontâneas, que são reacções físicas a súbitas e excessivas descargas eléctricas num grupo de neurónios anormalmente hiperactivos e hipsíncronos [6,7].

Os ataques podem variar desde os mais breves lapsos de atenção ou espasmos musculares a severas e prolongadas convulsões (i.e. contracções musculares violentas e involuntárias ou séries de contracções musculares). As crises epilépticas podem variar igualmente em frequência, desde menos de uma por ano a várias por dia [6].

O tipo mais comum de epilepsia, para 6 em cada 10 pessoas com este distúrbio, é chamada epilepsia idiopática e não tem causa conhecida [6]. Epilepsia com causa conhecida é denominada epilepsia secundária ou sintomática. As causas deste tipo de epilepsia podem ser: traumatismos cranianos que provocam cicatrizes cerebrais, traumatismos de parto, algumas drogas ou tóxicos, interrupção do fluxo sanguíneo cerebral causado por acidente vascular cerebral ou problemas cardiovasculares, doenças infecciosas ou tumores [6,8]. Existe ainda um terceiro tipo, chamado epilepsia criptogénica. Este termo emprega-se quando se suspeita da existência de uma causa mas não se consegue detectar a mesma [8].

No que diz respeito à classificação das crises epilépticas, a tabela 3.1 mostra a Classificação Internacional de crises epilépticas proposta pela Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) e aprovada em 2001. Esta classificação é baseada na expressão clínica do ataque, bem como no registo electroencefalográfico durante e entre crises. A principal divisão é realizada entre **crises autolimitadas** e **crises contínuas**, sendo que ambas se subdividem em crises focais (ou parciais) e crises generalizadas [9].

Nas crises focais, as descargas eléctricas anormais têm origem numa parte localizada do cérebro, sendo que os sintomas/sinais são dependentes do local afectado, não existindo nunca perda completa dos sentidos. Estas descargas podem permanecer localizadas ou podem

disseminar-se para outras partes do cérebro, tornando-se, assim, generalizadas (crises generalizadas secundárias) [10].

Por outro lado, as crises generalizadas têm a sua origem em ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente (crises generalizadas primárias), sendo caracterizadas por uma perda completa dos sentidos/percepção e por ausência de uma aura¹, uma vez que surgem subitamente e sem aviso prévio [10].

Existe ainda uma terceira categoria principal: factores precipitantes de crises reflexas, que podem dar origem a crises generalizadas ou focais [9].

Embora o registo electroencefalográfico da actividade ictal, isto é, aquando da ocorrência da crise, permaneça a pedra fundamental no que respeita ao diagnóstico da epilepsia, as descargas epiléticas interictais (entre crises) são consideradas como sendo importantes, na medida em que representam indicadores independentes e complementares da zona activada epilepticamente [11,12]. É com base nesta informação que se irão procurar as localizações dos focos epiléticos a partir da informação contida na actividade interictal. Porém, e também devido à reduzida regularidade com que se consegue obter um electroencefalograma aquando da ocorrência de uma crise, os profissionais desta área continuam dependentes da expressão clínica do doente: o historial médico e a capacidade do observador de descrever o ataque, uma vez que o próprio paciente não tem recordação do ataque, excepto em crises parciais simples. Se não for muito jovem, o paciente pode dar informação acerca da presença e natureza da aura [10].

Tabela 3.1 – Classificação internacional de crises epiléticas [adapt 9]

CRISES AUTOLIMITADAS

Crises generalizadas

Crises focais

CRISES CONTÍNUAS

*Status epilepticus*² generalizado

Status epilepticus focal

FACTORES PRECIPITANTES DE CRISES REFLEXAS

¹ Conjunto de sensações que precede um ataque epilético.

² Um *status epilepticus* acontece sempre que uma crise persiste pelo menos por 30 minutos ou a sua frequência de repetição é tão elevada que não existe recuperação entre ataques.

3.2 – TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Há a ideia errónea de que a epilepsia é uma doença para toda a vida; inclusive, muitos médicos advertem os seus pacientes de que devem fazer medicação antiepiléptica a vida inteira. Na realidade, há uma série de medicamentos para a epilepsia e cada vez mais vão surgindo novos produtos. O sucesso do tratamento depende de vários factores: tipo de crises, diagnóstico precoce da doença, eficácia do(s) medicamento(s) utilizado(s), cumprimento da medicação, existência de outras lesões associadas e de problemas socioprofissionais [8]. Algumas epilepsias das crianças curam-se sempre, outros tipos quase sempre, só algumas necessitam permanentemente de medicação antiepiléptica. De uma forma geral, 70 por cento dos doentes estão livres de crises 15 anos após o início da medicação [8].

Quando o tratamento médico não surte efeito, é possível, nalguns casos, recorrer à “cirurgia da epilepsia”. Para isso, o tecido cerebral lesado, que provoca as crises, tem de estar circunscrito a uma área do cérebro, sendo ainda necessário que esta possa ser removida sem alterar a personalidade ou as funções do doente [8]. É devido a esta necessidade que o tema em questão nesta tese: a aquisição simultânea de EEG/IfRM, é de extrema importância, na medida em que visa detectar mais rigorosamente os focos epilépticos no cérebro, com vista à sua remoção cirúrgica.

A cirurgia pode ser praticada em crianças e adultos, mas não serve para todas as pessoas com epilepsia ou para todas que têm mau controlo das crises [8]. Para decidirem se a pessoa beneficia com a cirurgia, os médicos pretendem saber:

- Os ataques são realmente crises epilépticas?
- Foi tentado um controlo medicamentoso exaustivo?
- O tipo de crises pode melhorar com a cirurgia?
- Os benefícios ultrapassam os riscos da cirurgia?

Verificando-se estas condições pode realizar-se a intervenção.

Com excepção do implante vagal, todos os tipos de cirurgia envolvem o cérebro. De um modo geral, podem ser feitos dois tipos de cirurgia: (1) remoção da área responsável pela produção de crises ou (2) interrupção das vias nervosas ao longo das quais se disseminam os impulsos que transmitem as crises [8].

CAPÍTULO 4 – ELECTROENCEFALOGRAFIA

A electroencefalografia consiste no registo da actividade eléctrica do cérebro através da colocação de vários eléctrodos ao longo do escalpe. A actividade conjunta de milhões de neurónios corticais, gerando potenciais neuronais pós-sinápticos inibitórios e excitatórios, produz um campo eléctrico suficientemente forte para ser medido à superfície do escalpe, na forma de electroencefalograma. Para além destes potenciais, correntes celulares intrínsecas produzidas pela activação de canais iónicos provavelmente também contribuem para o EEG, embora o seu papel ainda não tenha sido demonstrado claramente [13,14].

4.1 – CARACTERÍSTICAS DO EEG

O EEG começou a ser utilizado no contexto dos distúrbios epilépticos pouco após a sua descoberta. Este teste permanece hoje como o exame padrão para o diagnóstico da epilepsia, assim como para a classificação dos tipos de crise epiléptica e de epilepsia e localização dos geradores da actividade epiléptica [7,13]. Para tal, muito contribuiu a sua insuperável resolução temporal da ordem do milissegundo, em comparação com outras técnicas de imagem como a PET³, SPECT⁴ ou IRM, fornecendo informação detalhada sobre a evolução temporal do funcionamento cerebral (figura 4.1) [13,15]. Contudo, a resolução espacial do EEG é pobre, na gama do centímetro, o que se deve a vários factores: 1) limitado número de eléctrodos utilizados; 2) distorções resultantes das diferentes condutividades dos tecidos intervenientes; 3) ao facto de existirem processos mentais, tal como o pensamento, que apresentam respostas difusas e, como tal, constituem fontes de ruído relativamente ao sinal que se pretende analisar; 4) o problema inverso, desenvolvido no subcapítulo 4.3. Deste modo, a correlação dos sinais com uma determinada fonte é problemática, dificultando a determinação precisa da região responsável pela descarga epiléptica [15].

4.2 – TÉCNICAS DE REGISTO

O EEG clínico é comumente gravado utilizando o Sistema Internacional 10/20, que é um sistema padrão para a colocação uniforme de eléctrodos na superfície do escalpe, sendo, em geral, o contacto assegurado por um gel condutor de forma a diminuir a impedância. Este

³ Do inglês: *Positron Emission Tomography*

⁴ Do inglês: *Single Photon Emission Computed Tomography*

sistema de montagem emprega 21 eléctrodos em pontos definidos por referências anatómicas no escalpe. Os números 10 e 20 representam percentagens que significam distâncias relativas entre as diferentes localizações dos eléctrodos no perímetro do crânio (figura 4.2) [13].

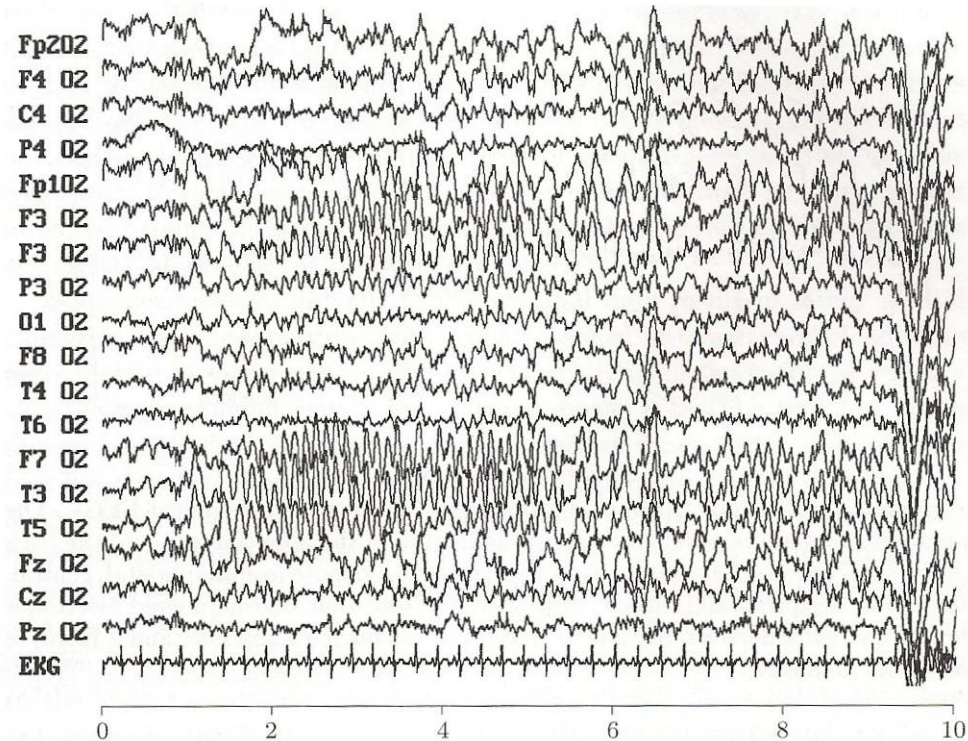


Figura 4.1 – EEG ictal evidenciando o início de uma crise epiléptica (a partir do primeiro segundo) [adapt. 13].

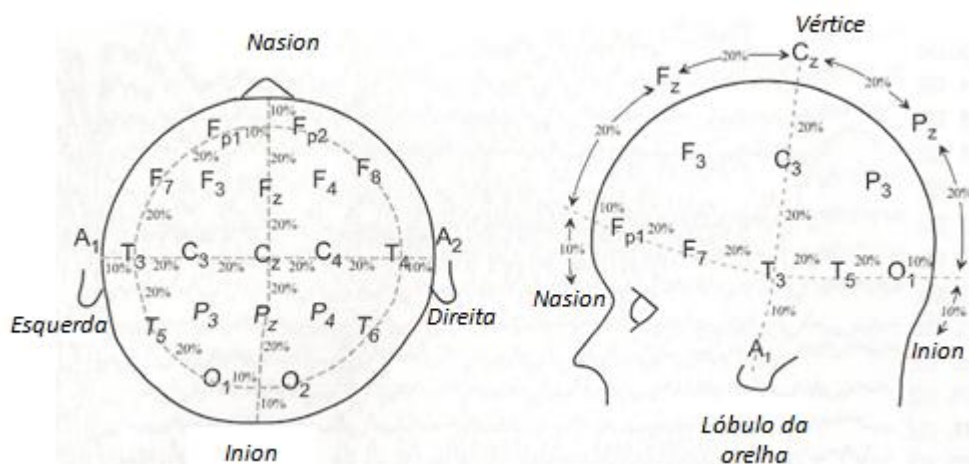


Figura 4.2 – Sistema Internacional 10/20 para registo do EEG clínico. Inion representa a saliência mais proeminente do osso occipital na parte pótero-inferior do crânio, enquanto nasion é a intersecção dos ossos frontal e nasais [adapt. 13].

Como é sabido, o potencial eléctrico é uma grandeza relativa, pelo que o seu valor terá que ser obtido através de uma diferença, o que significa que é necessária a utilização de potenciais

de referência. Nesse sentido, existem duas montagens principais que são utilizadas na rotina clínica: as montagens monopolares e as bipolares. As primeiras requerem um eléctrodo de referência que está posicionado a uma distância considerável ou que é tido como o valor médio de todos os eléctrodos [13]. Por sua vez, as montagens bipolares consideram a medida de cada canal como a diferença entre um par de eléctrodos, normalmente adjacentes [14].

Como alternativa à colocação de eléctrodos directamente no escalpe, podem ser usadas toucas onde os eléctrodos estão fixos.

As exigências técnicas no que respeita ao equipamento para o registo de EEGs são relativamente modestas: um conjunto de eléctrodos, um amplificador de sinal, um conversor analógico/digital e um computador para armazenamento de dados, análise do sinal e representação gráfica [13].

Convém ainda referir, já no campo do processamento de sinal, que o sinal obtido está contaminado com artefactos e ruído, pelo que o seu cancelamento através do uso de filtros é um procedimento importante para a subsequente análise do sinal ser fiável [13].

4.3 – LOCALIZAÇÃO DE FONTES

O sonho último da electroencefalografia é o de ser possível encontrar as fontes intracerebrais dos potenciais registados no escalpe e relacioná-las com a actividade dos geradores neurais dentro do cérebro. Este forma o **problema inverso** da electroencefalografia. A questão reside no facto do problema inverso não possuir uma solução única e, como tal, diferentes combinações de fontes intracerebrais podem resultar na mesma distribuição de potencial no escalpe. A única forma de resolver este problema é através da realização de suposições apriorísticas específicas acerca das fontes intracerebrais que se assume serem a causa de uma dada distribuição de potencial no EEG ao nível do escalpe, bem como pela introdução de um modelo do meio condutor que separa a fonte dos eléctrodos e que leva em conta propriedades essenciais do corpo humano, como a geometria e a resistividade [13,16].

Acerca das fontes intracerebrais, vários métodos matemáticos têm vindo a ser desenvolvidos, sendo que normalmente estão divididos em dois grupos principais: os modelos dipolares, que assumem que as fontes estão localizadas; e os modelos lineares ou distribuídos, que assumem fontes extensas com características específicas [7,13].

CAPÍTULO 5 – IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A descoberta e o desenvolvimento da imagem por ressonância magnética representa um marco histórico no aperfeiçoamento da imagem médica, complementando-se com as restantes técnicas de imagem previamente existentes. É uma técnica de diagnóstico que, sem recurso à radiação ionizante, obtém informação anatómica detalhada devido à sua elevada resolução espacial (0.3 – 1 mm) e contraste. Adicionalmente, a IRM é dotada de uma grande flexibilidade, permitindo obter igualmente imagens funcionais, espectroscópicas e de tensor de difusão, pelo que é considerada por muitos como a ‘jóia da coroa’ da tecnologia médica.

5.1 – PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Neste capítulo, adoptou-se uma abordagem clássica na forma de descrever os princípios fundamentais da imagem por ressonância magnética.

5.1.1 – Resposta do núcleo de hidrogénio a um campo magnético estático

A ressonância magnética (RM) baseia-se na interacção entre um campo magnético aplicado e um núcleo que possui **spin**. Spin nuclear, ou mais precisamente, momento angular de spin nuclear, é uma das várias propriedades intrínsecas dum átomo e consiste num movimento rotacional constante sobre um eixo. O núcleo do isótopo ^1H de hidrogénio, sendo composto por apenas um protão, é uma escolha natural para sondar o corpo utilizando técnicas de RM, por várias razões: 1) tem um spin de $\pm\frac{1}{2}$ e é o isótopo mais abundante para o hidrogénio; 2) a sua resposta a um campo magnético aplicado é uma das maiores encontradas na natureza; 3) o corpo humano é composto por tecidos que contêm principalmente água e gordura, ambos contendo hidrogénio [17].

Num volume arbitrário de tecido, existe um grande número de átomos de hidrogénio, cujos **momentos magnéticos** ⁵ estão orientados aleatoriamente, de forma que se anulam mutuamente, resultando numa magnetização total (**M**) nula. Uma vez sujeitos à acção de um campo magnético **B**₀, os protões passam a precessar paralela (estado de energia mais baixa) ou antiparalelamente (estado de energia mais elevada) em torno de um eixo com a direcção do

⁵ Cada protão em rotação tem a si associado um vector de momento magnético, orientado paralelamente ao eixo de rotação.

campo aplicado – **interacção de Zeeman**. Devido à diferença de energias dos dois estados, o estado de energia mais baixa é mais povoado que o estado de energia mais alta. Por este motivo, a magnetização total deixa de ser nula e passa a ter a direcção do campo [17].

A frequência de precessão é determinada através da equação de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (5.1)$$

onde ω_0 é a frequência de Larmor, B_0 é a intensidade do campo magnético e γ representa a razão giromagnética, que é uma constante que depende do núcleo [17,18].

5.1.2 – Resposta a um pulso de radiofrequências: ressonância e relaxação

De modo a obter um sinal que possa ser medido, ter-se-á que excitar o sistema em primeiro lugar. Isto é realizado através da introdução de pulsos de **radiofrequências** (RF) com uma frequência exactamente igual à frequência de Larmor. Deste modo, as ondas de RF vão transmitir energia aos prótons por **ressonância**, o que vai provocar um aumento no número de núcleos antiparalelos, sendo que a magnetização total roda em direcção ao plano transversal⁶ (plano xy). De acordo com a lei de Faraday da indução, uma corrente eléctrica de frequência ω_0 é induzida numa bobine devido à variação do fluxo magnético, o que constitui o sinal de RM. Quando o pulso de RF é desligado, os núcleos perdem a energia em excesso e retornam ao seu alinhamento original, provocando um aumento gradual na magnetização longitudinal (em z) – **relaxação**. Ao mesmo tempo, mas independentemente, a magnetização no plano transversal decresce gradualmente devido à desfasagem progressiva dos momentos magnéticos⁷, o que implica uma diminuição no sinal medido – decaimento livre de indução (FID⁸) [19-21].

5.1.3 – Tempos de relaxação e ponderação de imagem

O tempo de relaxação T_1 , ou spin-rede, é o intervalo de tempo requerido para a componente longitudinal de **M** recuperar 63% do seu valor original após um pulso de RF de 90°. Por sua vez, o tempo de relaxação T_2 , ou spin-spin, reflecte o decaimento da magnetização transversal e representa o tempo necessário para que essa componente decaia 37% do seu valor inicial i.e., imediatamente após um pulso de RF de 90° [17,19].

⁶ Um pulso de 90°, por exemplo, faz rodar a magnetização total do plano longitudinal para o plano transversal.

⁷ Esta desfasagem deve-se à inhomogeneidade do campo magnético e a diferenças de susceptibilidade magnética.

⁸ Do inglês: *Free Induction Decay*.

Existe ainda o tempo de relaxação T_2^* , que é o tempo de decaimento do envelope do FID:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2\text{ inhomog}}} \quad (5.2)$$

onde $T_{2\text{ inhomog}}$ é o tempo de relaxação devido às inhomogeneidades do campo externo [18]. Como referido anteriormente, o sinal que é medido é o FID, contudo, o que interessa medir é o T_2 intrínseco dos tecidos. Para separar as duas constantes de decaimento utiliza-se uma técnica conhecida como **Eco de Spin**. Esta sequência utiliza um ou mais pulsos de RF de 180° após a obtenção do FID (figura 5.1). Os pulsos de 180° têm a finalidade de reverter a desfase dos prótons, de modo que os momentos magnéticos se voltam a alinhar no plano xy , actuando assim como um eco. Assim, apenas a relaxação spin-spin não é afectada pelo pulso de 180° , pelo que a perda de sinal no plano transversal se deve apenas à relaxação T_2 verdadeira [17,18].

Neste contexto, existe uma alternativa ao Eco de Spin. A técnica de **Eco de Gradiente** utiliza, ao invés do pulso de 180° , a inversão de gradientes. Deste modo, a aplicação de um pulso de gradiente de polaridade oposta ao desfaseamento original inverte este desfaseamento e produz um sinal de eco [17,19].

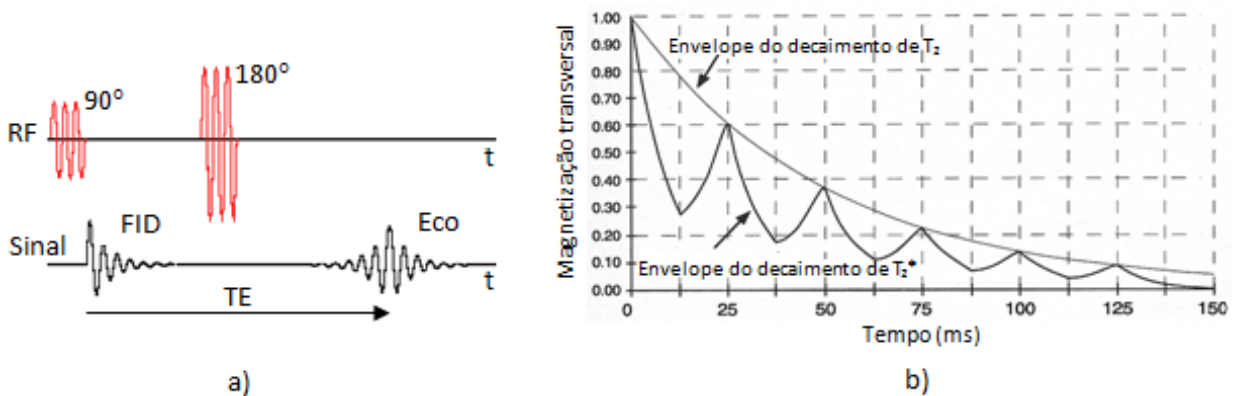


Figura 5.1 – Técnica de eco de spin. a) Sequência de pulsos de RF. b) Obtenção de T_2 a partir da recuperação do sinal de T_2^* [adapt. 18].

O facto dos tempos de relaxação T_1 e T_2 diferirem entre os vários tecidos é a base para a obtenção do contraste em IRM. Podem ainda ser obtidas imagens ponderadas em densidade protónica (DP), que consiste no número de prótons por unidade de volume de tecido [19,20].

A ponderação em T_1 e T_2 e DP pressupõe o ajuste dos seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) e tempo de eco (TE). O primeiro é o tempo entre pulsos de excitação de RF de 90° sucessivos e o segundo mede o tempo decorrido entre o pulso de excitação e o máximo do eco [17,19]. Cada ponderação será obtida com uma sequência de aquisição diferente.

5.1.4 – Formação de imagem: gradientes de campo magnético

Para se obter uma imagem, ter-se-á que identificar a contribuição de cada elemento de volume, ou voxel. O mecanismo através do qual se associa um sinal a uma determinada posição espacial é realizado através do uso de gradientes de campo magnético, que constituem pequenas perturbações (~1%) sobrepostas ao campo magnético estático principal. Assim, em primeiro lugar, um gradiente de campo é imposto segundo uma direcção (x , y ou z). Como resultado, cada corte (ou “fatia”) vai ter uma frequência de ressonância única. Deste modo, quando se aplica um pulso de RF com uma frequência específica, apenas a “fatia” cujos prótons precessam a essa frequência vai ser excitada. Em seguida, realiza-se a codificação de frequência, que consiste na aplicação de um gradiente de campo num plano perpendicular ao anterior, resultando que, em cada linha da “fatia” previamente seleccionada, as frequências serão diferentes. Para isolar um ponto dessa linha realiza-se uma codificação de fase, recorrendo ao uso de um gradiente num plano perpendicular aos dois anteriores. Analogamente, cada ponto dessa linha adquire uma frequência diferente. Contudo, se o gradiente estiver activo apenas por breves instantes, resulta que os spins, ao recuperarem a sua frequência original, possuem fases diferentes. Deste modo, cada voxel está individualizado, podendo assim ser obtida a sua informação de uma forma independente dos voxels contíguos. A informação obtida é processada com recurso a análise de Fourier [17,22].

Uma vez obtida a primeira “fatia”, isto é, a primeira imagem bidimensional (2D) da estrutura que estamos a analisar, é obtida a “fatia” seguinte, e assim sucessivamente. Uma vez terminado o exame, temos várias imagens 2D que, no seu conjunto, formam uma representação tridimensional da estrutura.

5.2 – PROCESSAMENTO DA IMAGEM TRIDIMENSIONAL

No contexto deste trabalho, este subcapítulo assume grande importância, na medida em que visa explicar os fundamentos das transformações efectuadas na anatomia cerebral dos pacientes. Assim, uma vez obtida a imagem tridimensional do cérebro, é realizada uma série de operações que conduzem à obtenção de uma representação planificada de cada um dos hemisférios cerebrais como forma de visualizar de um modo mais correcto os focos de activação neuronal:

5.2.1 – Correção de inomogeneidades

As imagens de RM de alta resolução ponderadas em T_1 estão normalmente corrompidas por artefactos de susceptibilidade magnética e por inomogeneidades do campo magnético externo, o que resulta em variações na intensidade e contraste ao longo da imagem. Estas variações são indesejáveis quando se pretende classificar os voxels em diferentes tipos de tecidos [23].

Neste procedimento, pretende-se normalizar a intensidade dos voxels de matéria branca, apenas. Deste modo, o primeiro passo consiste em seleccionar a gama de intensidades na qual se encontram todos os voxels de matéria branca e, em seguida, é utilizada uma interpolação *cubic spline* [23]. Para verificar se a intensidade dos voxels está suficientemente homogénea é calculado um histograma de intensidades.

5.2.2 – Transformação para o espaço Talairach

De modo a ser possível realizar comparações significativas entre imagens de diferentes cérebros, diferenças extrínsecas (posição e orientação) devem ser removidas e diferenças intrínsecas (tamanho e forma) minimizadas. Um processo de transformação denominado normalização espacial é utilizado para calcular e reverter essas diferenças através da comparação de um conjunto de características cerebrais derivadas de um cérebro padrão. As características globais do cérebro documentado no Atlas de Talairach de 1988 [24] são ideais para este processo de transformação. Assim, a abordagem mais comum consiste na utilização de uma transformação *affine* com nove parâmetros, compreendendo rotações, translações e redimensionamentos [25].

5.2.3 – Remoção do crânio

Para remover o crânio utiliza-se um molde elipsoidal, cuja constituição se assemelha a uma rede. Este molde é deformado para coincidir com a superfície interior do crânio, sendo o processo de deformação conduzido por dois tipos de “forças”: (1) uma força de IRM (F_M) orientada no sentido de conduzir o molde em direcção ao exterior do cérebro, e (2) uma força de redução de curvatura (F_S), forçando a suavização do molde deformado. O procedimento consiste em centrar o molde, baseado num icosaedro super-rendilhado com 2562 vértices e

5120 triângulos, nas coordenadas de Talairach ($x = 0$, $y = -10$, $z = 10$) e gradualmente deformá-lo através de um conjunto de passos iterativos (ver anexos) (figura 5.2). Uma vez deformado, o molde é utilizado para eliminar o crânio da imagem tridimensional através da remoção de todos os voxels exteriores à superfície rendilhada [23].



Figura 5.2 – Evolução temporal da forma do molde ao longo do processo de deformação [23].

5.2.4 – Segmentação e Reconstrução do córtex

A classificação dos diferentes tipos de tecidos cerebrais torna-se necessária quando se pretende realizar um procedimento de **segmentação**, isto é, dividir o cérebro nos seus hemisférios constituintes. Este procedimento é tanto mais necessário e importante quando a segmentação é realizada segundo a fronteira matéria cinzenta/branca, como neste projecto. A razão de se utilizar esta interface em vez da superfície exterior do córtex deve-se ao facto de, aquando da reconstrução das superfícies após a segmentação, a topologia das mesmas ser mais correcta quando se utiliza a matéria branca. Assim, um dos primeiros passos neste procedimento consiste na criação e análise de histogramas de intensidade com o objectivo de detectar os picos de matéria cinzenta e branca, a partir dos quais se decide o valor da intensidade que as separa. Em seguida, e com base nos valores de intensidade dos picos de matéria cinzenta e branca, todos os voxels correspondentes a matéria branca são marcados através de um processo iterativo, sendo aos restantes atribuída intensidade zero (figura 5.3). Por último, os hemisférios são desconectados através da criação automática de dois planos de corte que previnem a conectividade entre hemisférios. O primeiro é um corte sagital ao longo do corpo caloso, que separa os dois hemisférios, enquanto o segundo é um corte horizontal através da ponte de Varólio (estrutura integrante do tronco encefálico), removendo as estruturas subcorticais e permitindo a geração de duas superfícies tridimensionais topologicamente fechadas (figura 5.3) [26,23].

O processo de **reconstrução** das superfícies é realizado através da deformação de um molde, utilizando transformações elásticas baseadas na informação da intensidade, de modo a forçá-lo a moldar a forma da estrutura obtida anteriormente [23].

Em último lugar, as superfícies resultantes são cobertas com um molde de rendilhados triangulares, sendo este deformado para produzir uma representação exacta e suavizada da interface matéria cinzenta/branca [23].

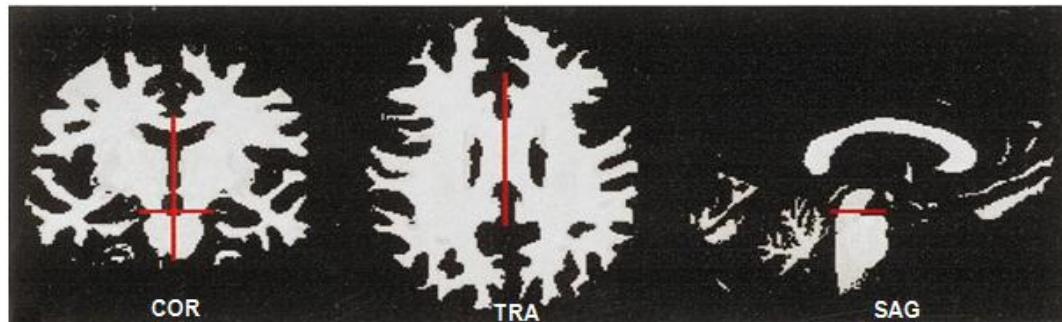


Figura 5.3 – Planos de corte numa estrutura composta apenas por voxels de matéria branca [adapt. 23].

5.2.5 – Insuflação e planificação dos hemisférios cerebrais

A natureza altamente pregueada da camada cortical dificulta a visualização da actividade funcional de um modo significativo. Esta realidade toma especial importância em focos de activação diferentes que estão próximos em volume, mas relativamente distantes em termos de distância ao longo da camada cortical, como, por exemplo, activações em margens diferentes do mesmo sulco. Assim, as superfícies hemisféricas obtidas anteriormente são alvo de um processo de “insuflação” (figura 5.4 a) para que a actividade ocorrente no interior dos sulcos possa ser facilmente visualizada. Posteriormente, essas estruturas insufladas são planificadas de modo a que todos os focos de actividade no hemisfério possam ser contemplados numa única visualização (figura 5.4 c), permitindo a observação de toda a informação de um modo mais imediatamente abrangente [27].



Figura 5.4 – Representação de um hemisfério direito insuflado (a), após a introdução dos cortes (b) e planificado (c). Zonas claras representam circunvoluções enquanto zonas escuras indicam sulcos. (a – vista lateral, b – vista medial).

A curvatura intrínseca da camada cortical não possibilita que este tipo de transformações seja realizável sem algum tipo de distorção métrica/topológica. De modo a minimizar a distorção na superfície, esta é coberta com um molde rendilhado de alta precisão que capta as

suas propriedades métricas e topológicas. A função de energia que é responsável por esta minimização das distorções é dada por:

$$J_d = \frac{1}{4V} \sum_{i=1}^V \sum_{n \in N(i)} (d_{in}^t - d_{in}^0)^2, \quad d_{in}^t = \|x_i^t - x_n^t\| \quad (5.3)$$

onde V é o número total de vértices, t é o número de iterações, x_i^t é a posição do vértice i na iteração t , d_{in}^0 é a distância entre os vértices i e n na superfície cortical original antes da transformação e $N(i)$ é o conjunto de vértices na vizinhança do vértice i [27].

Para além da minimização das distorções, o processo de **insuflação** tem por base uma força que suaviza a superfície, sendo a forma desejada dada pela minimização da seguinte função de energia:

$$J_s = \frac{1}{2V} \left(\sum_{i=1}^V \sum_{n \in N_1(i)} \|x_i - x_n\|^2 \right) + \lambda_d J_d \quad (5.4)$$

onde N_1 indica o conjunto de vértices na vizinhança de cada vértice, J_d é como definido na equação 5.3 e λ_d define a importância relativa do termo de minimização das distorções [27].

De modo a **planificar** um hemisfério cortical com o mínimo de distorção, é realizado um conjunto de cortes na região medial da superfície insuflada: um em redor do corpo caloso para remover todas as estruturas inferiores, um na parte inferior da fissura calcarina, um conjunto de cortes radiais igualmente espaçados e ainda um corte orientado em torno da extremidade anterior do lobo temporal (figura 5.4 b), eliminando assim a maior parte da curvatura intrínseca da superfície e preservando a topologia da região lateral [27].

Uma vez realizados os cortes, a superfície resultante é projectada num plano, sendo este um processo iterativo realizado com recurso a vectores de desdobramento orientados em cinco direcções diferentes (figura 5.4 b). Esta transformação segue uma função de energia que penaliza a diminuição da área ocupada por cada triângulo do molde rendilhado:

$$J_a = \frac{1}{2T} \sum_{i=1}^T P(A_i^t) (A_i^t - A_i^0)^2, \quad P(A_i^t) = \begin{cases} 1, & A_i^t \leq 0 \\ 0, & c. c. \end{cases} \quad (5.5)$$

em que T é o número de triângulos do molde e A_i^0 e A_i^t representam a área do triângulo i na superfície cortical original e após t iterações, respectivamente [26,27].

Apesar de terem sido realizados os cortes, o resultado obtido é uma superfície severamente distorcida, especialmente nas regiões fronteiras do local onde os cortes foram realizados. Porém, este processo de planificação, bem como o de insuflação, foi realizado com a condição de manter a área de superfície constante relativamente à superfície inicial (antes do processo de insuflação), fazendo ainda referência aos vértices e arestas do molde rendilhado que cobre as superfícies. Assim, com base nesta informação e através da utilização da função de energia J_d , a fase final do processo de planificação consiste na correcção da distorção [26].

5.3 – IMAGEM FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A imagem funcional por ressonância magnética é a área da IRM cujo objectivo consiste na detecção das regiões onde existe aumento de actividade neuronal decorrente da realização de tarefas específicas ou de distúrbios neurológicos, como a epilepsia [28].

Existem várias técnicas para detectar o aumento metabólico associado à actividade neuronal através da IRM, entre eles: o Método de Contraste Dependente do Nível de Oxigenação Sanguínea (BOLD), medição do fluxo sanguíneo ou perfusão (por marcação dos spins arteriais), medição do volume ou oxigenação sanguíneos e consumo de oxigénio [28].

No âmbito deste projecto, a actividade neuronal foi detectada com recurso à técnica BOLD, pelo que será esta a técnica enfatizada neste contexto.

5.3.1 – Resposta hemodinâmica e metabólica à actividade neuronal

Estudos anteriores concluíram que o consumo local de glucose aumenta de uma forma acentuada quando ocorre activação neuronal. Por sua vez, a glucose é preferencialmente degradada na presença de oxigénio, o qual é fornecido pelas moléculas de oxihemoglobina presentes nos glóbulos vermelhos que percorrem os capilares sanguíneos. Deste modo, este fenómeno é acompanhado por um aumento do fluxo sanguíneo nas regiões onde a activação teve lugar ($rCBF^9$), bem como um aumento do volume sanguíneo nessas regiões ($rCBV^{10}$) [28,29].

A partir da equação do princípio de Fick aplicada ao cérebro podemos obter uma expressão para o aumento da taxa metabólica de consumo de oxigénio:

⁹ Do inglês: *regional cerebral blood flow*

¹⁰ Do inglês: *regional cerebral blood volume*

$$\frac{\Delta CMRO_2}{CMRO_2} = \frac{\Delta CBF}{CBF} - \frac{\Delta Y_V}{(1 - Y_V)} = \frac{\Delta CBF}{CBF} + \frac{\Delta OEF}{OEF} \quad (5.6)$$

onde $CMRO_2$ é a taxa metabólica de consumo de oxigénio, CBF é o fluxo sanguíneo cerebral, Y_V é o valor de saturação de oxigénio para o sangue venoso e OEF representa a fracção de extracção de oxigénio [28].

Analisando a equação 5.6, constata-se que, aquando da activação cerebral, e de algum modo contra-intuitivamente, a fracção de extracção de oxigénio diminui (i.e. Y_V aumenta). Isto ocorre porque o fluxo de sangue afluente aumenta mais do que o necessário, isto é, mais do que é requerido pela actividade das células nervosas. De facto, durante a actividade neuronal, e no local de activação, o nível de oxigenação do sangue venoso aumenta [28-30].

5.3.2 – A técnica BOLD IfRM

A origem do sinal BOLD IfRM reside no facto da hemoglobina possuir diferentes propriedades magnéticas consoante se encontra no estado oxigenado (oxihemoglobina) ou desoxigenado (desoxihemoglobina). Pauling e Coryell (1936) descobriram que a desoxihemoglobina é ligeiramente paramagnética relativamente ao tecido circundante, enquanto a oxihemoglobina é isomagnética em relação ao tecido circundante. Assim, o aumento da concentração de oxihemoglobina aquando do aumento da actividade neuronal contribui para a homogeneidade do campo magnético no tecido circundante, uma vez que, sendo isomagnética, provoca uma distorção do campo magnético mínima ou nula. Como tal, e de acordo com a equação 5.2, o tempo de relaxação T_2^* aumenta e, consequentemente, o sinal medido também. Em contrapartida, no caso em que a desoxihemoglobina aumenta, dá-se o processo inverso, visto que, por ser paramagnética, concentra as linhas de campo, provocando um aumento da intensidade do campo magnético. Este fenómeno faz com que o campo se torne mais inhomogéneo e, como tal, T_2^* diminui mais rapidamente, o que implica que o sinal medido é menor. O sinal BOLD IfRM tem, por sua vez, uma contribuição das moléculas de água que estão no próprio sangue (intravasculares) e uma contribuição das moléculas de água que se situam no espaço tecidular que rodeia os vasos (extravasculares) [28,29].

A resposta hemodinâmica que as técnicas de IfRM medem ocorre a uma escala temporal muito mais lenta que a actividade eléctrica que lhe subjaz (segundos contra milissegundos). Não obstante, é possível extrair informação da dinâmica temporal relativa à resposta hemodinâmica causada pelas alterações na actividade neuronal. A figura 5.5 mostra uma

representação esquemática da resposta hemodinâmica a um período de estimulação neuronal curto. Nesta figura observa-se que, em primeiro lugar, imediatamente após a actividade eléctrica ter começado, existe uma breve depressão inicial na intensidade do sinal BOLD (apenas observável com $B > 3T$). Este efeito é o resultado de um aumento na extracção de oxigénio, resultante de um aumento do metabolismo, anterior ao incremento do fluxo sanguíneo, provocando um grau de desoxigenação sanguínea mais acentuado. Subsequentemente, o rCBF aumenta e o sangue torna-se hiperoxigenado, levando a uma resposta positiva do sinal BOLD (alteração de 3-5 % ¹¹ do sinal a 1.5T), cujo pico sucede 5 a 8 segundos após o início do estímulo. Finalmente, após o estímulo cessar, dá-se o retorno da resposta BOLD à linha de base, frequentemente acompanhada por uma depressão pós-estímulo. Esta depressão está documentada ser causada por uma extracção de oxigénio elevada após o fluxo sanguíneo ter retornado ao seu nível de base, solicitada para reabastecer as reservas de oxigénio dos tecidos agora vazias [28,30].

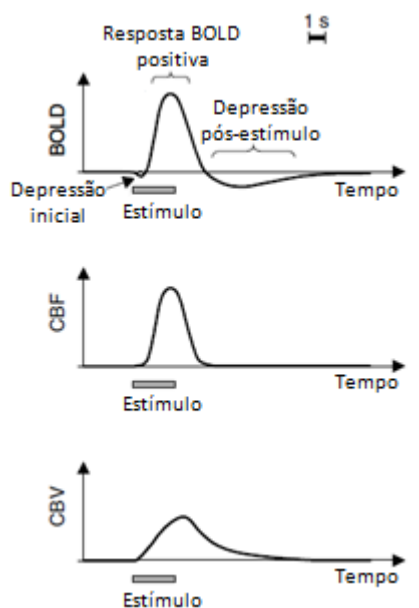


Figura 5.5 – Diagrama esquemático do sinal BOLD, bem como do CBF e CBV em resposta a um breve período de estimulação neuronal (como numa crise epiléptica) [adapt. 28].

Enquanto as respostas positivas reflectem provavelmente um aumento na actividade neuronal e demanda de energia, existem também respostas negativas (desactivações), cujas bases neurofisiológicas são mais difíceis de explicar. Quatro mecanismos podem ser considerados na explicação deste fenómeno: 1) uma redução relativa no CBF nas zonas desactivadas é causada por um fenómeno de “roubo” de fluxo, secundário ao aumento do CBF nas regiões activadas positivamente e causado por este. Contudo, isto apenas explica um

¹¹ Para sequências de Eco de Gradiente, a sensibilidade do sinal BOLD é superior relativamente às sequências de Eco de Spin, cuja sensibilidade é 0.5 %, embora o seu sinal seja mais contaminado por efeitos externos, como a sensibilidade às inhomogeneidades do campo magnético.

decréscimo em zonas que são adjacentes a regiões em que há aumento do sinal BOLD. 2) O aumento da actividade neuronal pode não ser acompanhado por um aumento do rCBF devido a, por exemplo, condições patológicas envolvendo a circulação cerebral, implicando assim uma diminuição no sinal BOLD. 3) Regiões de desactivação podem corresponder a um decréscimo na actividade sináptica causada por supressão ou limitação de estímulos aferentes ou devido a fibras nervosas lesadas. 4) Inibição GABAérgica¹² resulta num profundo decréscimo da actividade neuronal e a um custo de energia bastante reduzido, o que resulta na diminuição das exigências energéticas [7,31].

Deste modo, a técnica BOLD consiste num método indirecto de detecção da actividade neuronal através dos seus efeitos secundários, como a variação do fluxo e do volume sanguíneos regionais, utilizando as propriedades magnéticas da hemoglobina como agente de contraste molecular intravascular.

5.3.3 – Características da IfRM

A imagem funcional por ressonância magnética tem vindo a ser utilizada para a visualização da função cerebral humana com uma resolução espacial relativamente elevada. Na maioria dos estudos de IfRM em humanos, a resolução espacial varia entre 3 e 5 mm, com espessuras de corte entre 3 e 10mm. Apesar de a IfRM não possuir uma resolução espacial tão boa quanto a IRM, devido ao uso de técnicas de aquisição rápida de imagens, ela é contudo melhor que outras técnicas de imagem funcional, como a PET e a SPECT, que têm resoluções espaciais de 4-8 mm e <1-2 cm para sistemas clínicos, respectivamente [32,33].

Como acontece com todas as técnicas, também a IfRM tem as suas limitações. Uma das mais importantes consiste na sua pobre resolução temporal, uma vez que é limitada pela natureza da resposta hemodinâmica. Em adição, o efeito BOLD é reduzido e, como tal, a sua sensibilidade é limitada, pelo que exames deste género necessitam de uma grande quantidade de imagens com respostas neuronais. Existem ainda outros factores que constituem fontes de erro quando se pretende fazer comparações quantitativas: perda e distorção de sinal em interfaces de diferente susceptibilidade magnética, movimentos da cabeça, volume parcial e fontes de ruído instáveis devidas à fisiologia basal [28,29].

¹² GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central dos mamíferos.

5.3.4 – Paradigma de activação

O planeamento experimental envolve a formulação de hipóteses acerca de quais são os processos desempenhados pelo cérebro na execução da tarefa administrada. Deste modo, é criado um **protocolo de estimulação** de tal forma que as funções cerebrais de interesse são normalmente evidenciadas de uma forma ordenada e temporalmente definida. Na sua forma mais simples, os paradigmas são organizados em dois blocos alternados, em que um é relativo às funções de interesse e o outro serve de controlo [28]. Todavia, no caso da epilepsia, em que os estímulos se caracterizam por serem irregulares e de curta duração, o modelo de blocos não é o protocolo indicado. É, contudo, possível obter a informação temporal relativa à ocorrência de actividade neuronal através da aquisição de um EEG, aquando da realização do exame de IfRM (figura 5.6). A partir desta informação, é possível a definição do paradigma de activação associado à ocorrência de actividade epiléptica, como se pode ver na figura 5.7.

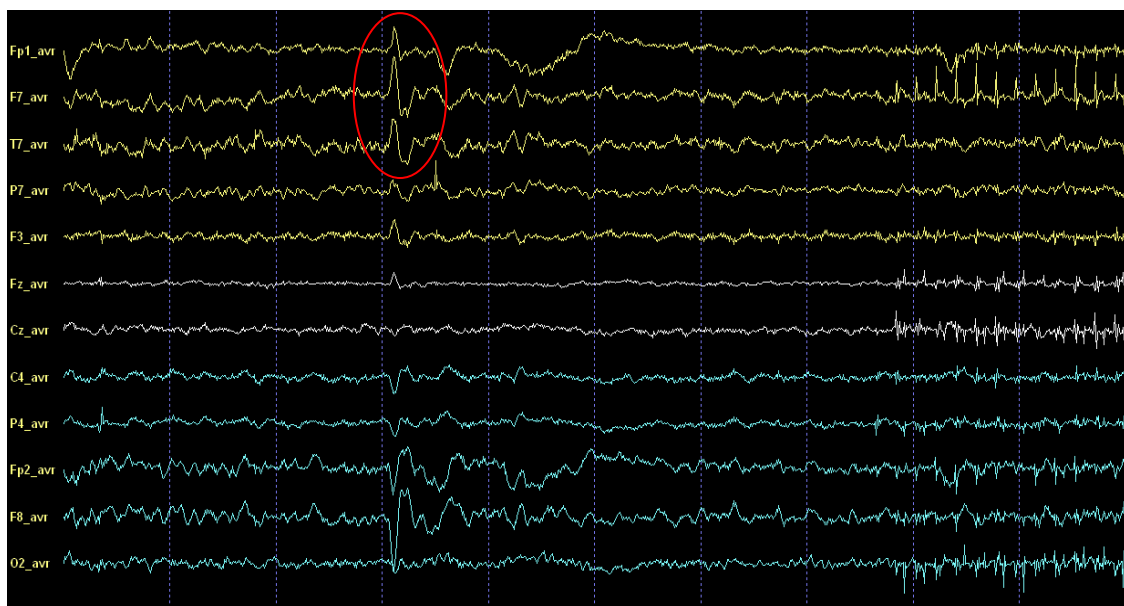


Figura 5.6 – Aquisição de um EEG, simultâneo com IfRM, em que se registou a ocorrência de actividade epiléptica interictal (assinalada pela oval vermelha).

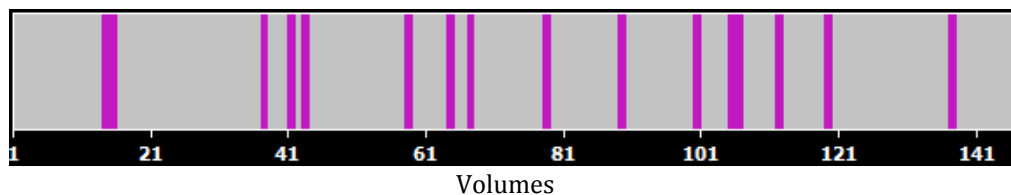


Figura 5.7 – Protocolo de estimulação com base num EEG simultâneo com um exame de IfRM.

5.3.5 – Aquisição de imagens funcionais: imagens eco-planares

Neste estudo, as imagens funcionais BOLD foram adquiridas recorrendo ao uso de imagens eco-planares (EPI¹³). Este é um método de aquisição frequentemente utilizado devido à sua elevada rapidez e boa relação sinal-ruído [28]. Na sua variante mais rápida, toda a informação necessária para preencher todas as linhas do espaço k ¹⁴ é obtida num único período TR. De forma a alcançar este objectivo, são gerados múltiplos ecos (p. ex. 64), cada um codificado com uma fase diferente, de forma a preencher o espaço k com esse número de linhas. É ainda necessário que os gradientes de codificação de fase e frequência liguem e desliguem rapidamente, e que o gradiente de codificação de frequência mude de direcção o mais rápido possível [17,20]. Uma imagem completa pode assim ser obtida em cerca de 30-50 ms, sendo possível a aquisição de um volume em 2-4 segundos [34].

5.3.6 – Pré-processamento da informação funcional

O pré-processamento do exame funcional é um passo importante para aumentar o poder da análise estatística. Neste projecto, todas as sequências de aquisição funcionais foram corrigidas para os mesmos parâmetros: correcção temporal dos cortes, correcção do movimento 3D e filtragem temporal.

5.3.6.1 – Correcção temporal dos cortes

Um volume é considerado como a informação recolhida num dado instante temporal. Contudo, os cortes de um volume funcional são obtidos sequencialmente em imagens EPI. Para que a análise estatística não seja comprometida, é então desejável pré-processar a informação de tal modo que todos os cortes do mesmo volume pareçam ter sido medidos no mesmo instante temporal. Para tal, os cortes são deslocados no tempo de modo a condizerem com um instante de referência, por exemplo o primeiro corte ou o corte do meio [35].

5.3.6.2 – Correcção do movimento 3D

A correcção do movimento consiste em detectar e inverter os movimentos da cabeça durante a aquisição. Para tal, um volume da sequência é escolhido, ao qual todos os restantes se vão alinhar por movimentos de rotação e translação ao longo dos eixos x , y e z [35].

¹³ Do inglês: *echo planar imaging*

¹⁴ O espaço k é uma matriz bidimensional (k_x, k_y) onde cada valor de k_x corresponde a uma frequência diferente e cada valor de k_y corresponde a uma amplitude diferente no gradiente de codificação de fase.

5.3.6.3 – Filtragem temporal

Devido ao ruído físico e fisiológico, os percursos temporais dos voxels são frequentemente não-estacionários e exibem tendências ou desvios de sinal. Uma vez que esses desvios descrevem mudanças lentas de sinal, eles são removidos através de análise de Fourier, utilizando um filtro passa-alto [35].

5.3.7 – Co-registo da informação funcional e anatômica

Após o pré-processamento da informação funcional, é necessário alinhar os cortes do exame funcional com a informação anatômica tridimensional. Este co-registo permite relacionar a actividade neuronal mais facilmente com as regiões anatômicas que lhe correspondem [26].

O procedimento consiste, numa abordagem inicial, em alinhar os dois tipos de imagens com base na informação posicional presente nos *headers*, ficando estas orientadas no mesmo sentido. Em seguida, realiza-se o alinhamento fino, que consiste em encontrar a melhor posição de alinhamento com base nos valores de intensidade dos dois tipos de imagens [26].

5.3.8 – Análise estatística: Modelo Linear Geral

De modo a detectar fidedignamente os efeitos provocados pelos estímulos, é realizada uma apropriada análise estatística dos resultados. A ferramenta nuclear de análise estatística em IfRM é o Modelo Linear Geral (MLG). O MLG tem o objectivo de explicar ou prever a variação de uma variável dependente em termos de uma combinação linear (soma ponderada) de várias funções de referência. A variável dependente corresponde ao percurso temporal de um voxel observado no exame de IfRM, enquanto as funções de referência, ou preditores, correspondem aos percursos temporais das respostas funcionais esperadas (idealizadas) para diferentes condições do paradigma experimental. Um conjunto de preditores específico forma a matriz de plano experimental, também chamada modelo (figura 5.8). O percurso temporal de um preditor é normalmente obtido pela convolução de um percurso temporal em blocos, que tem por base um protocolo de estimulação, com uma função de resposta hemodinâmica (FRH). O MLG ajusta o modelo à informação do exame, independentemente para cada voxel, associando a cada preditor X um coeficiente beta b , quantificando, deste modo, a contribuição de cada preditor na predição do percurso temporal da variável dependente y . O percurso

temporal de um voxel y é assim modelado como a soma dos preditores, cada um multiplicado pelo seu peso beta associado. Uma vez que, devido às flutuações de ruído, esta combinação linear não explica perfeitamente o resultado obtido, um valor de erro e terá que ser adicionado ao sistema de equações do MLG [35]:

$$y = Xb + e \quad (5.7)$$

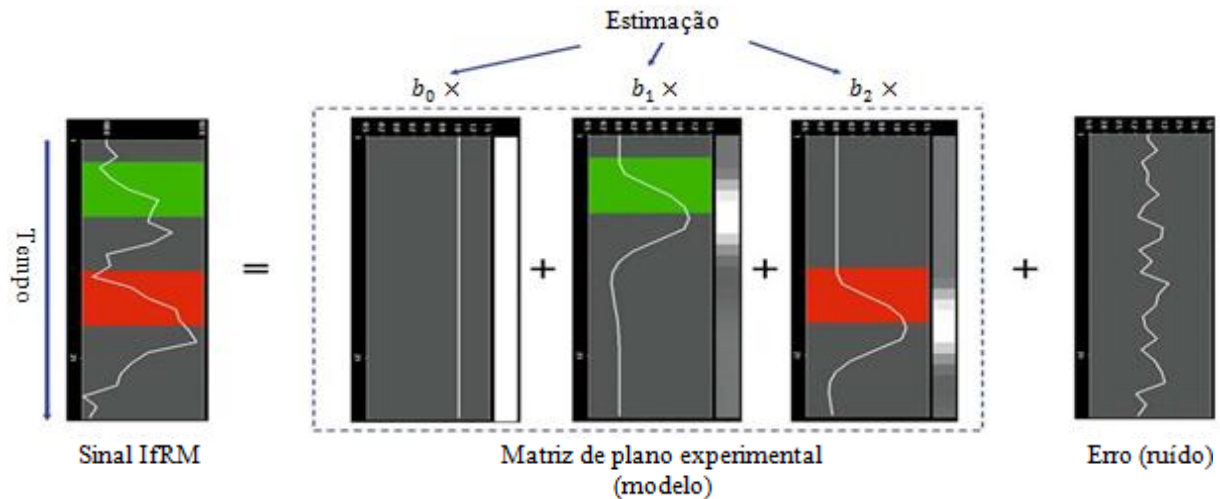


Figura 5.8 – Apresentação gráfica de um MLG, em que o modelo consiste em três preditores [adapt. 35].

Os valores beta obtidos são comparados entre si através de uma estatística t (ver anexo), resultando num valor estatístico em cada voxel. Os valores estatísticos de todos os voxels formam um mapa estatístico tridimensional, cujas zonas de activação/desactivação são apresentadas na forma de *clusters*, isto é, em agrupamentos de voxels contíguos (figura 5.9). Como forma de evitar que voxels não activos sejam declarados como significantes, os mapas estatísticos possuem um limiar apropriado, ao qual está associado um valor probabilístico de erro aceite pela comunidade científica ($p < 0.05$) (ver anexo). Ao mesmo tempo, e como forma de quantificar a inter-relação dos valores previstos pelo modelo com os valores observados, é realizada uma análise de correlação, resultando num valor de coeficiente de correlação múltipla, R , com valores entre 0 (correlação nula) e 1 (toda a variação dos valores observados é explicada pelo modelo) (ver anexo). Aos voxels que apresentam um valor estatístico supra-limiar é-lhes atribuída uma codificação em cor, de acordo com a sua magnitude de resposta, isto é, com o grau de correlação. Assim, a uma maior correlação correspondem as cores amarela (activação) e verde (desactivação), enquanto para correlações menores têm-se colorações laranja (activação) e azul (desactivação) [26,35].

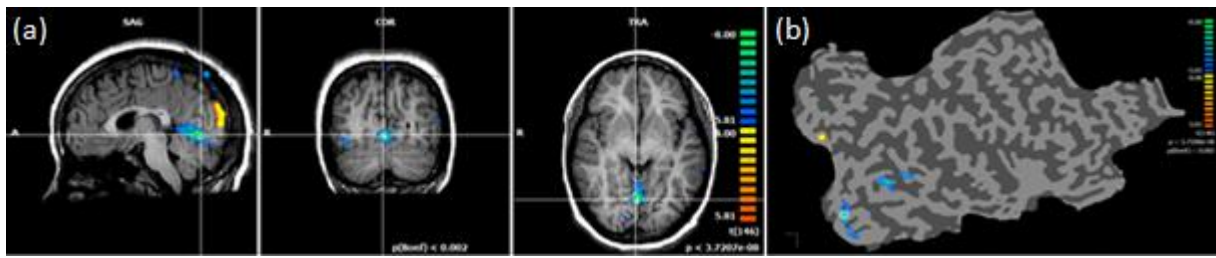


Figura 5.9 – Mapa estatístico evidenciando activações positivas e negativas numa representação 3D (a) e na correspondente planificação (b).

O mapa de activações da representação plana (figura 5.9 b) é obtido através do estabelecimento de um elo de ligação entre a representação tridimensional e a representação planificada dos hemisférios, pelo que a cada vértice do molde rendilhado da representação 3D existe uma localização correspondente na superfície plana [26].

5.3.9 – Aquisição simultânea de EEG/IfRM

De modo a realizar a cirurgia da epilepsia, a zona epileptogénica tem que ser previamente e precisamente identificada, uma vez que, na sua vizinhança, se encontram frequentemente regiões cerebrais responsáveis por processos de grande importância, como a linguagem e a memória. Neste sentido, a aquisição simultânea de EEG/IfRM abre a oportunidade de descobrir as regiões cerebrais que mostram alterações no sinal de IfRM em resposta às alterações epilépticas neuronais observadas no EEG, associando a elevada resolução temporal do EEG à boa resolução espacial da IfRM.

Uma vez que se trata de uma aquisição simultânea, é necessário registar o EEG enquanto o paciente está no aparelho de RM. Dada a intensidade do campo magnético no equipamento (1.5 e 3 T), este processo levanta várias questões relacionadas com a qualidade de imagem e do sinal de EEG, uma vez que é muito sensível à interferência electromagnética externa. De igual modo, a segurança do paciente também é um assunto a considerar [7,36].

Os eléctrodos de EEG são metálicos e, como tal, a rápida alternância dos campos magnéticos pode induzir uma corrente que pode levar ao aquecimento dos eléctrodos e, consequentemente, a queimaduras localizadas no escalpe do paciente. Este problema pode ser superado através do uso de eléctrodos e fios condutores não-ferrosos, resistências limitadoras de corrente e evitar laçadas de corrente. De igual modo, a selecção cuidadosa dos condutores e o escudo de RF do equipamento ajudam a minimizar a interferência das imagens [7].

O principal problema reside na qualidade do EEG no interior do equipamento, que é reduzida em relação ao EEG de alta resolução. As correntes induzidas nos eléctrodos e fios condutores resultam em artefactos que podem ser de ordem 50 vezes superior à do sinal de EEG – artefactos de gradiente. Este efeito pode ser evitado se a aquisição do sinal de RM se der apenas após a observação de um evento de interesse no EEG, tirando partido do atraso da resposta hemodinâmica (*EEG-triggered*). Existe também outro método para remoção dos artefactos de gradiente que consiste na estimação e subtracção do artefacto, seguido de eliminação de ruído. Há ainda outro artefacto que é referido como o artefacto de pulso cardíaco ou balistocardiograma. Este consiste em desvios que se seguem a cada batida cardíaca e possivelmente têm a sua origem em pequenos movimentos da cabeça ou dos eléctrodos devidos ao rápido movimento do sangue nas artérias. Este artefacto pode ser removido pelo cálculo da média e posterior subtracção, filtragem adaptativa, filtragem wavelet ou por análise de componentes independentes [7,36].

CAPÍTULO 6 – METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Neste capítulo, são descritas as características dos pacientes, bem como o procedimento e parâmetros de aquisição dos exames de EEG e IfRM. É ainda indicado o modo como o processamento dos dados foi efectuado no programa informático.

6.1 – CASOS CLÍNICOS

Neste projecto foram estudados seis pacientes com epilepsia refractária à medicação (tabela 6.1), seleccionados de um grupo de pacientes da clínica de Ressonância Magnética de Caselas. Os pacientes ou, no caso de estes serem menores de idade, os respectivos responsáveis familiares, deram a sua aprovação para a execução e apresentação destes estudos.

Tabela 6.1 – Lesões e tipos de crises epilépticas dos pacientes.

Paciente	GM	AP	IL	JB	LR	JP
Tipo de crise	Crises parciais complexas	Crises parciais simples motoras	Crises parciais complexas	Crises parciais complexas	Crises com instabilidade postural	Crises parciais complexas e sensitivas
Tipo de lesão	Sem lesão na RM	Lesão frontal superior esquerda	Lesão occipital interna esquerda	Lesão displásica da Amígdala esquerda	Sem lesão na RM	Lesão hipocampo direito

6.2 – AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG/IFRM

Para cada paciente foi obtido um EEG com 21 canais na superfície do escalpe, segundo o sistema 10/20, à frequência de amostragem de 1000 Hz, durante 10 a 34 minutos, utilizando-se uma touca para o efeito. Durante a aquisição, a cabeça foi imobilizada com fitas de fixação. Foi ainda aplicado um filtro passa-baixo a 70 Hz. Registou-se também um concomitante

electrocardiograma com 2 canais localizados no peito. O sistema utilizado foi o *Maglink System for Neuroscan, El Paso, TX, U.S.A.*, certificado para utilização simultânea no interior de um equipamento de RM. Utilizaram-se eléctrodos de AgCl, cuja ligação ao amplificador foi efectuada por fios condutores de fibra de carbono.

Os artefactos inerentes a este tipo de aquisição foram removidos com recurso ao programa informático *Scan 4.3.3 (Neuroscan)*.

Da análise do EEG corrigido resulta o paradigma de activação para o exame funcional de RM. Assim, aos instantes em que se registou um aumento na actividade neuronal (activação) foi associado o valor 1 e aos restantes períodos (inactivação) foi-lhes associado o valor 0, sendo este processo levado a cabo pelo Dr. Alberto Leal, neurofisiologista clínico.

A sala de RM encontra-se protegida por uma gaiola de Faraday, sendo a passagem dos fios condutores para o exterior realizada através de um filtro de radiofrequências inserido no painel de interface da sala de RM com a sala onde é realizado o processamento de dados. Deste modo, é garantido o isolamento da sala de RM e evita-se a contaminação da mesma com ondas electromagnéticas.

Ao mesmo tempo que se efectuava o registo do EEG, eram adquiridas as imagens funcionais. Para tal, utilizou-se um equipamento de 1.5T *GE CVi/NVi* com recurso a sequências de aquisição EPI de eco de gradiente. Para cada paciente, esta sequência de aquisição foi repetida várias vezes (tabela 6.2), obtendo-se vários conjuntos de imagens funcionais do cérebro, também referidas como volumes funcionais, pelo que daqui em diante o termo “sequência” será utilizado no sentido de referir um conjunto de volumes funcionais. Neste trabalho, as sequências foram adquiridas em blocos de cerca de 340 segundos, sendo este valor variável de paciente para paciente (tabela 6.2).

Foi ainda realizado um exame anatómico de alta resolução com ponderação em T_1 a cada um dos pacientes, utilizando uma sequência de aquisição rápida – SPGR¹⁵, com o objectivo de evidenciar com maior detalhe a região anatómica onde o aumento ou diminuição da actividade neuronal teve efeito.

¹⁵ Do inglês: *Spoiled Gradient Recovery*

Tabela 6.2 – Parâmetros de aquisição das imagens funcionais e anatómicas.

Paciente	GM	AP	IL	JB	LR	JP
Imagens Funcionais						
Tempo de aquisição /sequência (s)	300	341	341	341	346	341
N.º sequências	2	6	3	4	4	1
N.º volumes/sequência	100	150	150	150	140	150
N.º cortes/volume	16	24	24	24	26	24
Resolução espacial (planar) (mm)	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75
Espessura de corte (mm)	7	5	5	5	5	5
Espaçamento entre cortes (mm)	0	0	0	0	0	0
Campo de visão (cm×cm)	24×24	24×24	24×24	24×24	24×24	24×24
Matriz	64×64	64×64	64×64	64×64	64×64	64×64
TR (ms)	3000	2275	2275	2275	2475	2275
TE (ms)	30	50	50	50	50	50
Pulso de RF	90°	90°	90°	90°	90°	90°
Imagens Anatómicas						
Resolução planar (mm)	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	1.02
Espessura de corte (mm)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.6
Matriz	256×256	256×256	256×256	256×256	256×256	256×256
TE (ms)	3	4	4	4	4	3
TR (ms)	7.2	9.2	9.2	9.2	9.2	7.0
Pulso de RF	20°	20°	20°	20°	20°	20°

6.3 – PROCESSAMENTO DE DADOS

Todo o processamento de dados foi realizado no programa BrainVoyager™ QX 1.10.2.1198 com imagens em formato de comunicação de imagens digitais em medicina (DICOM) e foi dividido em três fases.

A **primeira fase** tem o objectivo de verificar quais as regiões cerebrais que têm activação, bem como o tipo de activação e a sua intensidade relativa, para a sequência com resultados

cl clinicamente mais relevantes de cada paciente, das várias sequências obtidas, previamente determinada pelo Dr. Alberto Leal.

A metodologia utilizada nesta fase divide-se em três partes. A primeira parte consiste na análise das imagens funcionais no espaço original, isto é, considerando os cortes individualizados. Assim, após a importação das imagens para o programa, procedeu-se à criação do protocolo de estimulação a partir da informação do EEG. Seguidamente, realizou-se o pré-processamento das imagens para a correcção temporal dos cortes, com interpolação *cubic spline*, correcção do movimento 3D, através de uma interpolação *trilinear/sinc*, e filtragem temporal, com um filtro passa-alto. Finalmente, após a correcção das imagens, procedeu-se à análise estatística com o MLG.

Na segunda parte foi realizado o processamento da informação anatómica no espaço tridimensional. O primeiro passo consistiu em realizar a correcção de inomogeneidade para a substância branca. Posteriormente, realizou-se o co-registo da informação funcional e anatómica, seguindo-se a transformação da informação anatómica e funcional para o espaço Talairach.

Na terceira e última parte foi realizada a segmentação e reconstrução de ambos os hemisférios cerebrais ao longo da fronteira matéria cinzenta/branca, com remoção do crânio, e, para cada hemisfério resultante, realizou-se a insuflação e subsequente alisamento da superfície representativa da camada cortical. A cada uma destas representações foram depois sobrepostos os mapas estatísticos.

A **segunda fase** consiste em reconhecer se as regiões cerebrais que evidenciam resposta são as mesmas e se estas são do mesmo tipo em diferentes sequências do mesmo paciente (cada uma com um paradigma de activação próprio).

A metodologia adoptada foi igual à da fase anterior, tantas vezes repetida quantas as sequências de cada paciente (tabela 6.2).

Por fim, a **terceira fase** consiste numa abordagem de análise múltipla das várias sequências em simultâneo, agrupando-as num só estudo, com o objectivo de determinar as regiões que apresentam respostas BOLD mais significantes numa perspectiva de integração global.

6.4 – PARÂMETROS DA FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA

A função de resposta hemodinâmica relativa aos picos epilépticos de actividade neuronal não é bem conhecida e revela diferenças entre pacientes, entre diferentes regiões cerebrais e entre sessões do mesmo paciente [7,31]. Por esta razão é costume utilizar-se várias FRH com picos em diferentes instantes temporais, isto é, com diferentes intervalos de tempo até a resposta hemodinâmica atingir o seu máximo a partir do momento em que ocorre o aumento da actividade neuronal. Bagshaw et al. [37] utilizaram várias FRHs com picos desde três a nove segundos de atraso, em oposição à FRH padrão de Glover [38], cujo máximo é aos 5.4 s, e obteve um aumento na resposta BOLD de 45% para 62.5%.

Assim, após uma abordagem inicial em que foi utilizada apenas uma FRH com o máximo aos 5 s, foi adoptada uma estratégia semelhante à praticada por Kobayashi et al. [31,39] e Bagshaw et al. [40], em que, para cada sequência, foram criados quatro mapas estatísticos individuais, cujas funções de resposta hemodinâmica tinham máximos aos 3, 5, 7 e 9 segundos. Os mapas finais foram obtidos através da sobreposição dos quatro mapas, considerando o mesmo limiar para todos. Deste modo, para cada estudo, foi criado um mapa estatístico com o valor máximo ou mínimo possível em cada voxel, caso se trate de uma activação ou de uma desactivação, respectivamente.

Para os restantes parâmetros da função de resposta hemodinâmica, utilizaram-se os valores pré-estabelecidos pelo programa, sendo estes iguais para todas as sequências e mapas: a sua forma foi modelada através de uma dupla função gama e o pico da depressão pós-estímulo tem lugar 15 s após o início da resposta hemodinâmica, tendo esta a duração total de 31 segundos.

CAPÍTULO 7 – RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os resultados obtidos através da metodologia aplicada no processamento de dados.

A abordagem utilizada para definição do limiar consistiu em apresentar apenas os *clusters* mais significativos, uma vez que a sua localização corresponderá às regiões cerebrais mais determinantes na resposta aos paroxismos epileptiformes.

7.1 – FASE 1 – TIPO, INTENSIDADE E LOCALIZAÇÃO DAS RESPOSTAS

Das várias sequências adquiridas para cada paciente, foi escolhida, pelo Dr. Alberto Leal, aquela com resultados clinicamente mais relevantes. Nessa sequência, dos vários *clusters* observados, escolheu-se aquele cuja activação tinha maior significado estatístico, de modo a verificar se a correlação entre o modelo e o sinal da imagem funcional era boa. Os critérios para escolha do *cluster* de activação/desactivação foram o seu tamanho e intensidade.

Nas imagens seguintes mostram-se, para cada paciente, os resultados do coeficiente de correlação múltipla do *cluster* mais significativo da sequência clinicamente mais relevante de cada paciente, para os dois hemisférios.

7.1.1 – Paciente 1 - GM

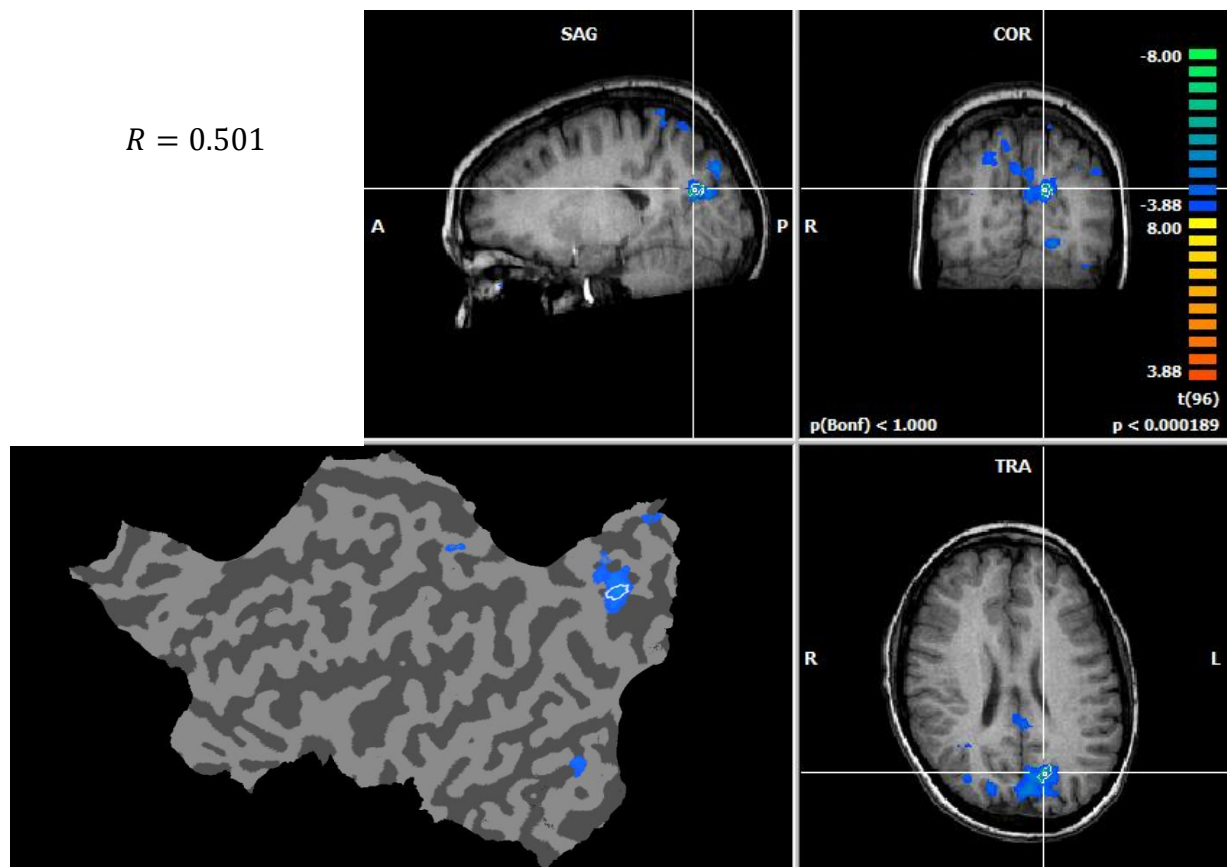


Figura 7.1 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo. A região de interesse está delimitada pela linha branca em ambas as representações.

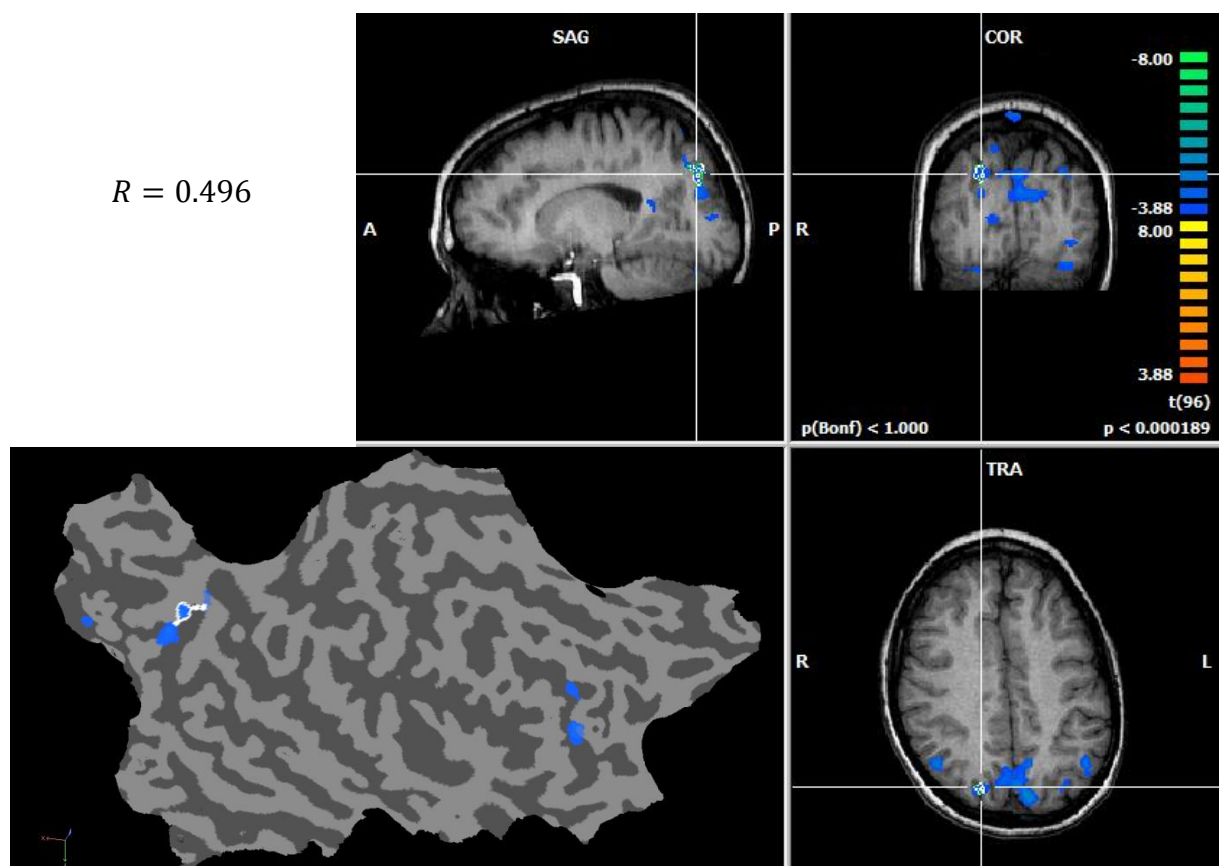


Figura 7.2 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse.

7.1.2 – Paciente 2 - AP

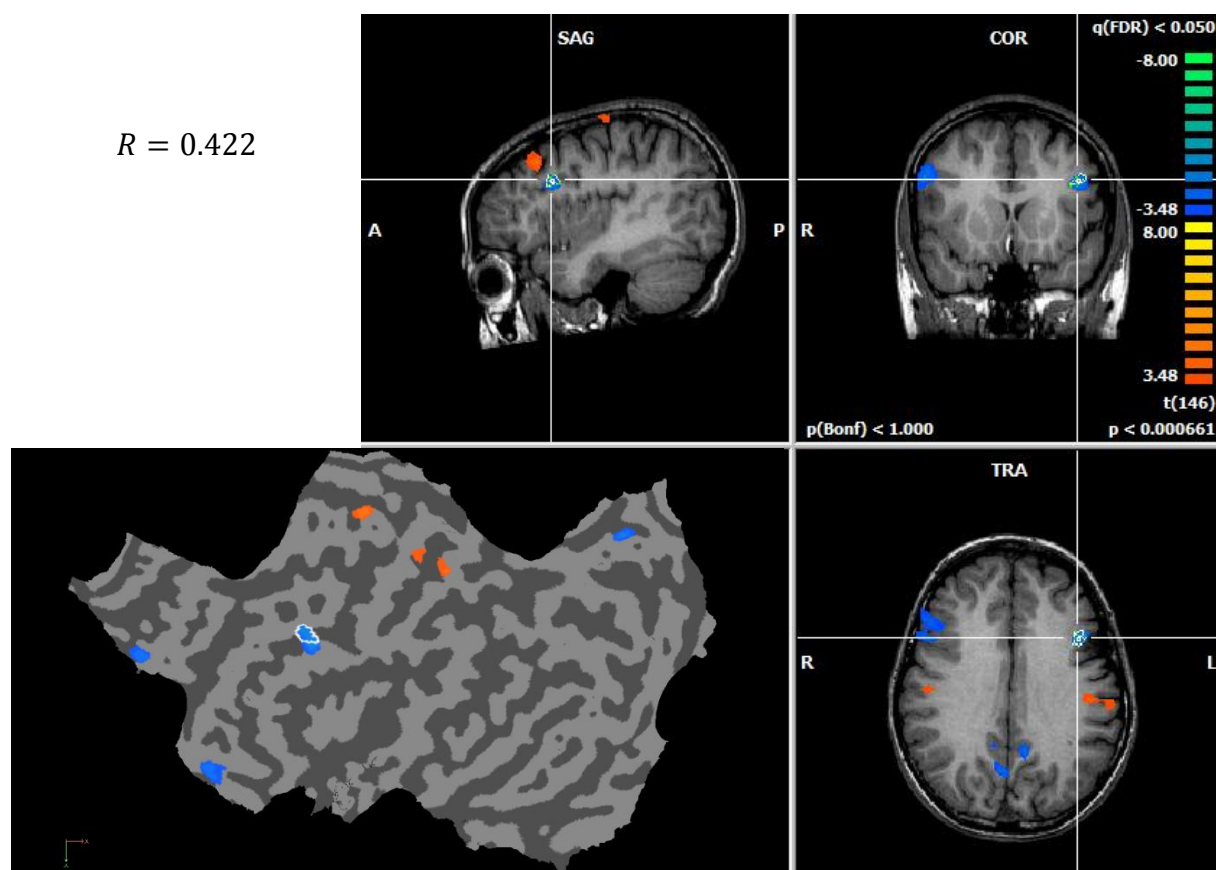


Figura 7.3 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse.

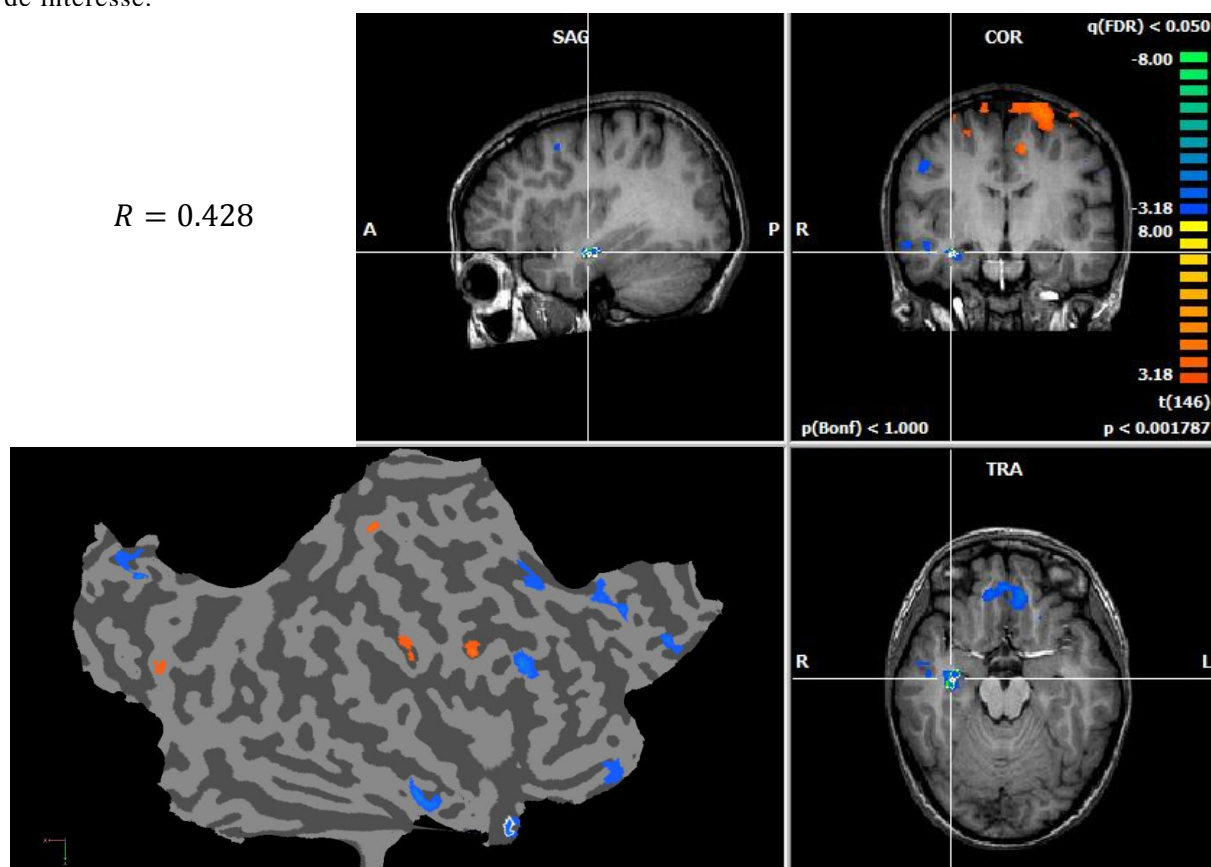


Figura 7.4 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse.

7.1.3 – Paciente 3 - IL

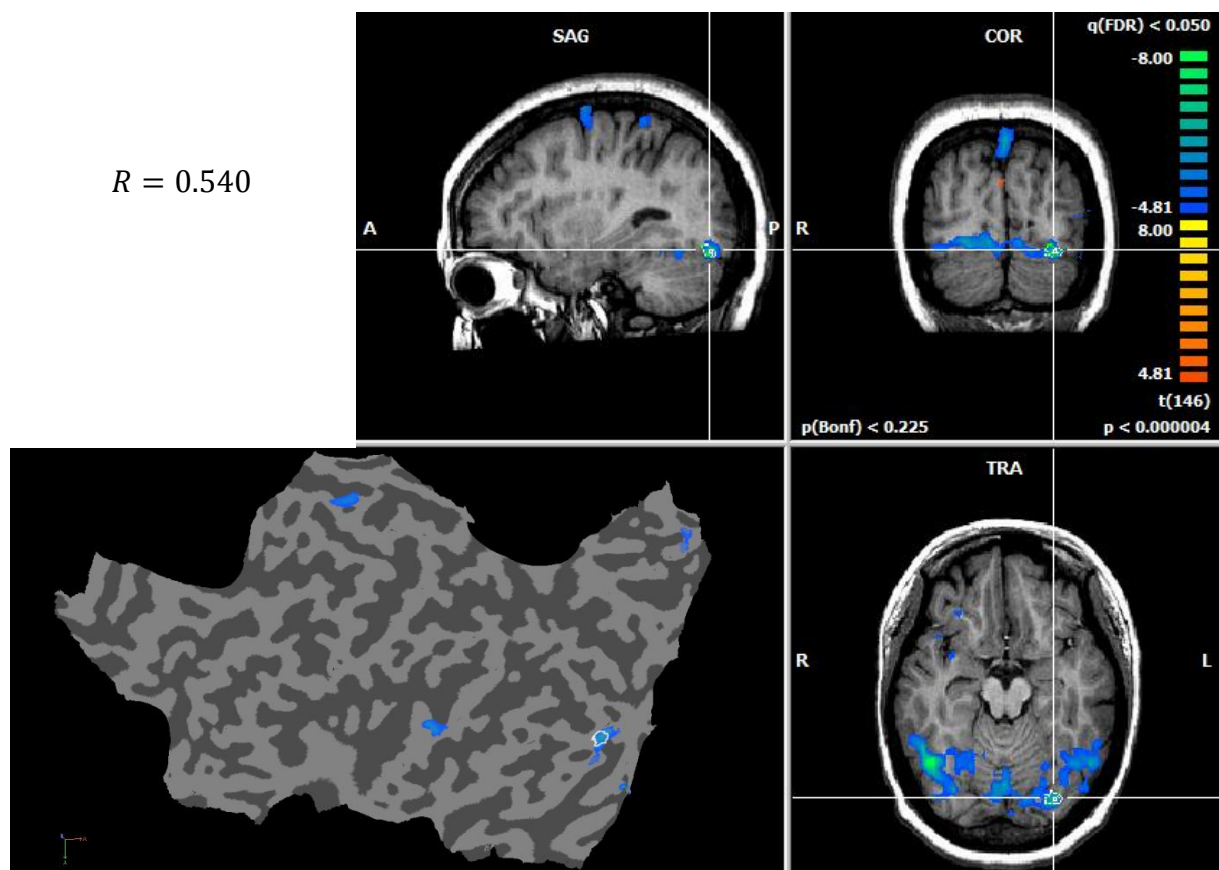


Figura 7.5 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse.

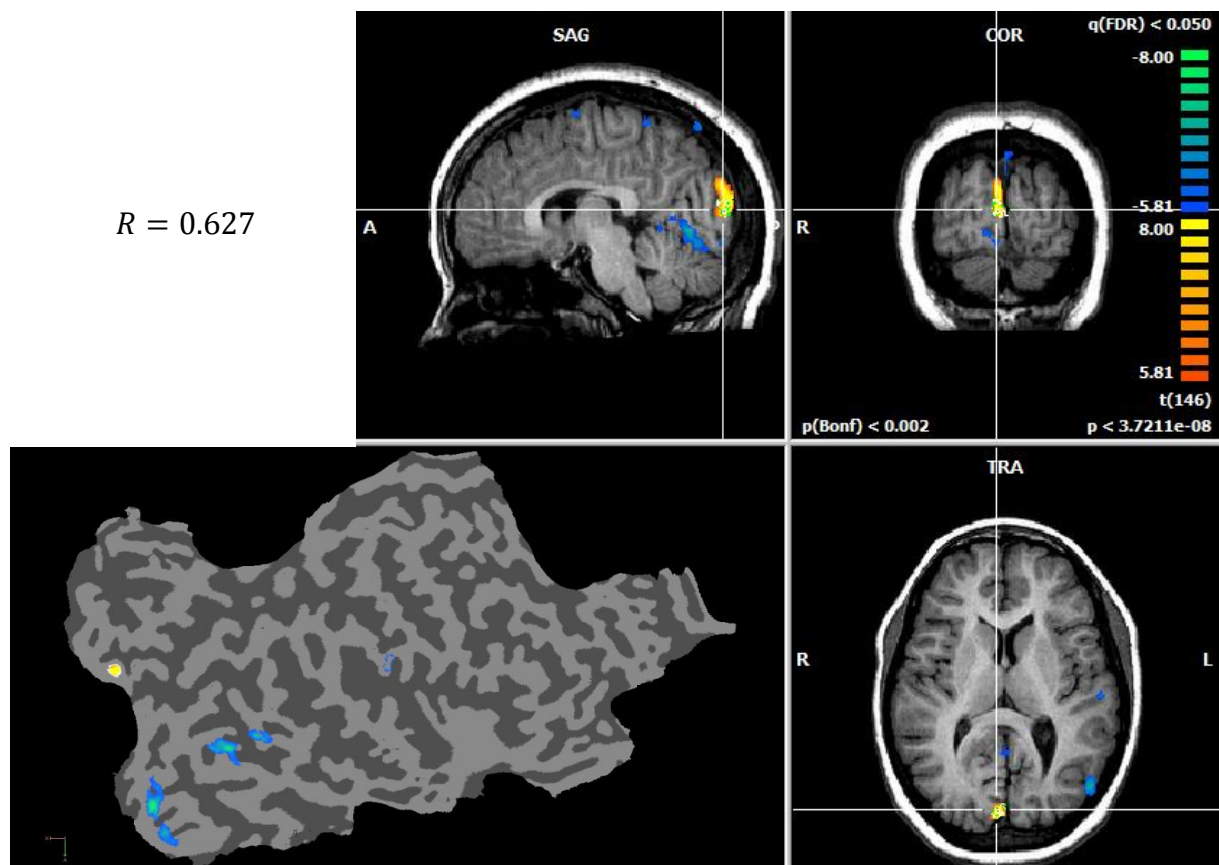


Figura 7.6 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse.

7.1.4 – Paciente 4 - JB

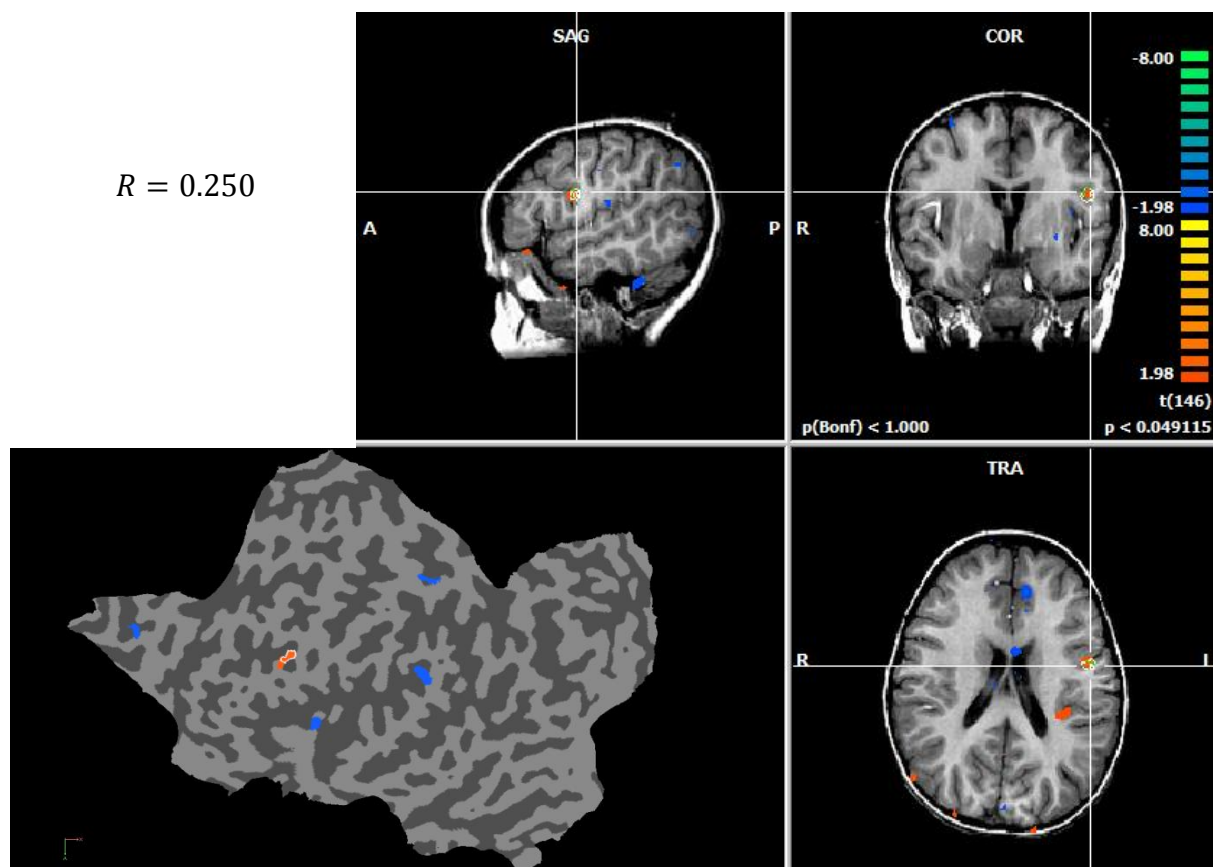


Figura 7.7 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse.

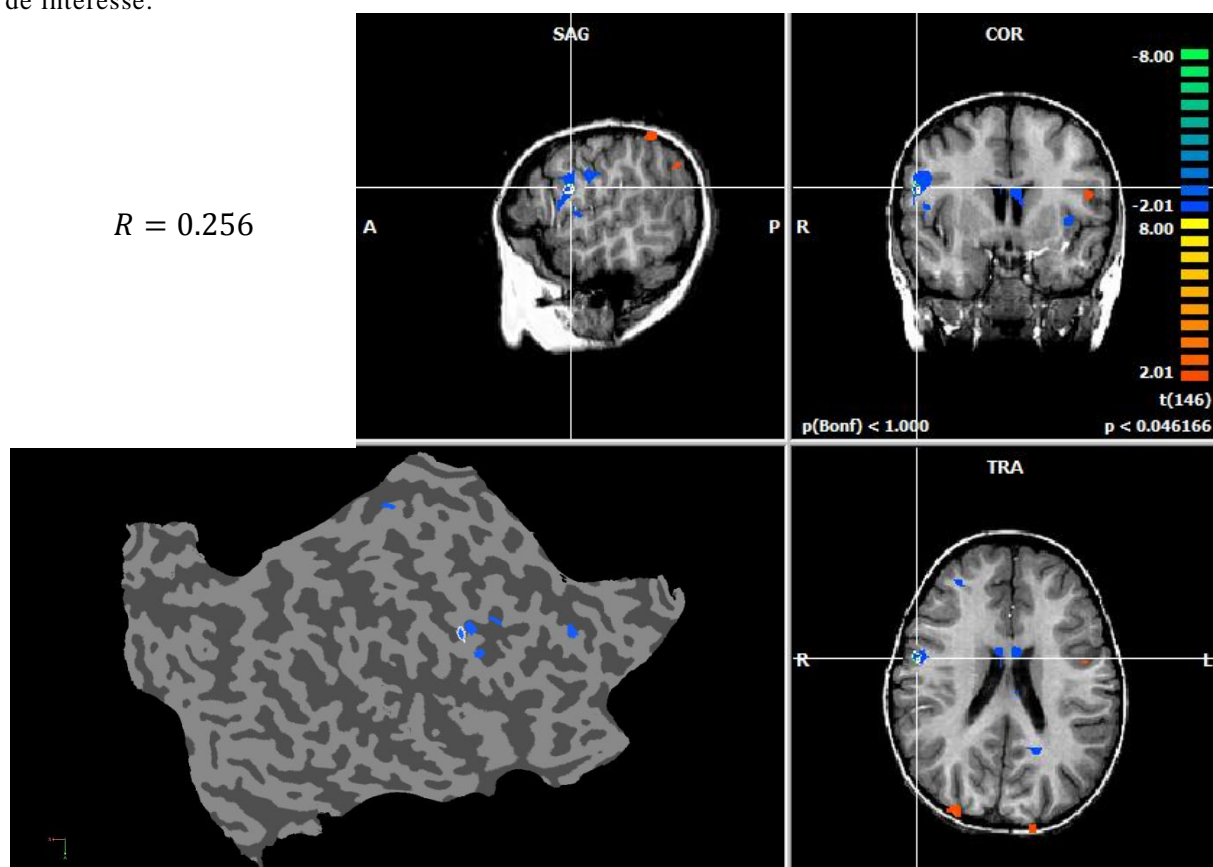


Figura 7.8 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva zona de interesse.

7.1.5 – Paciente 5 - LR

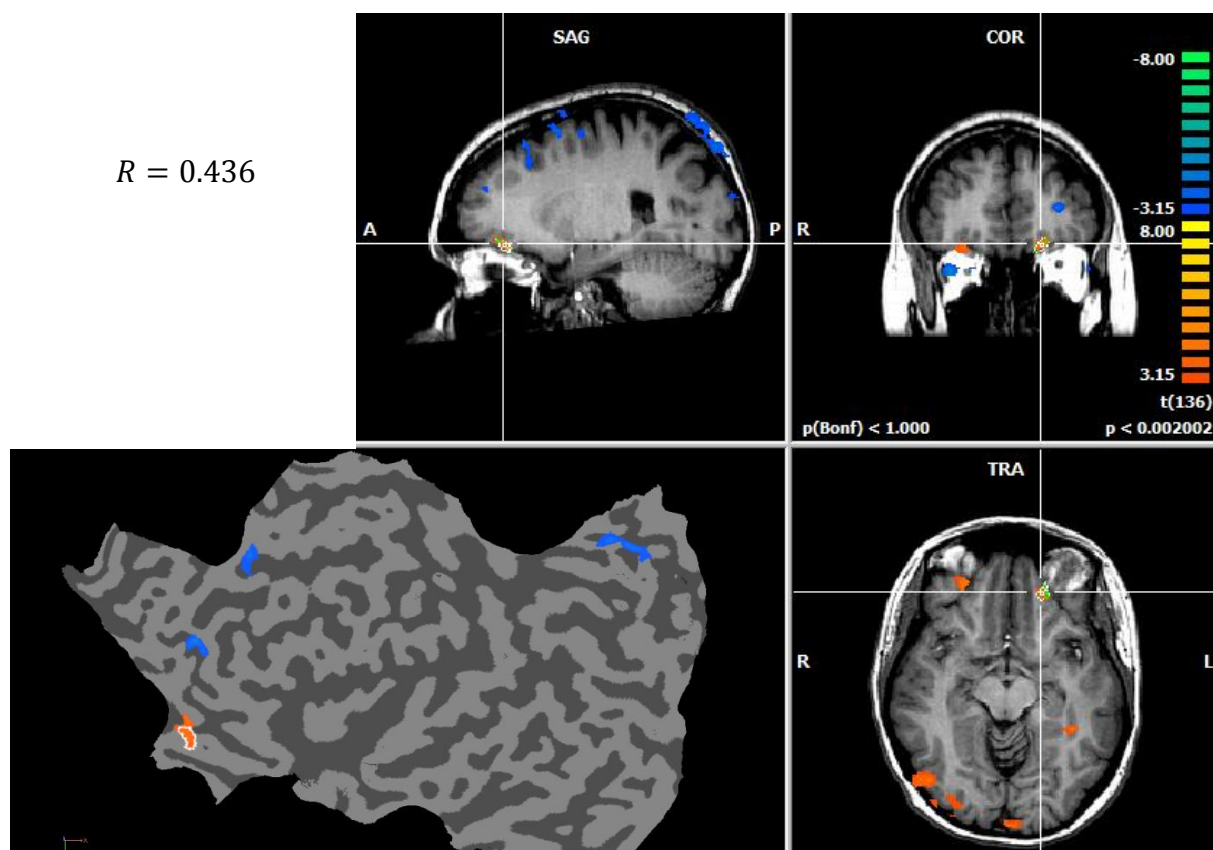


Figura 7.9 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse.

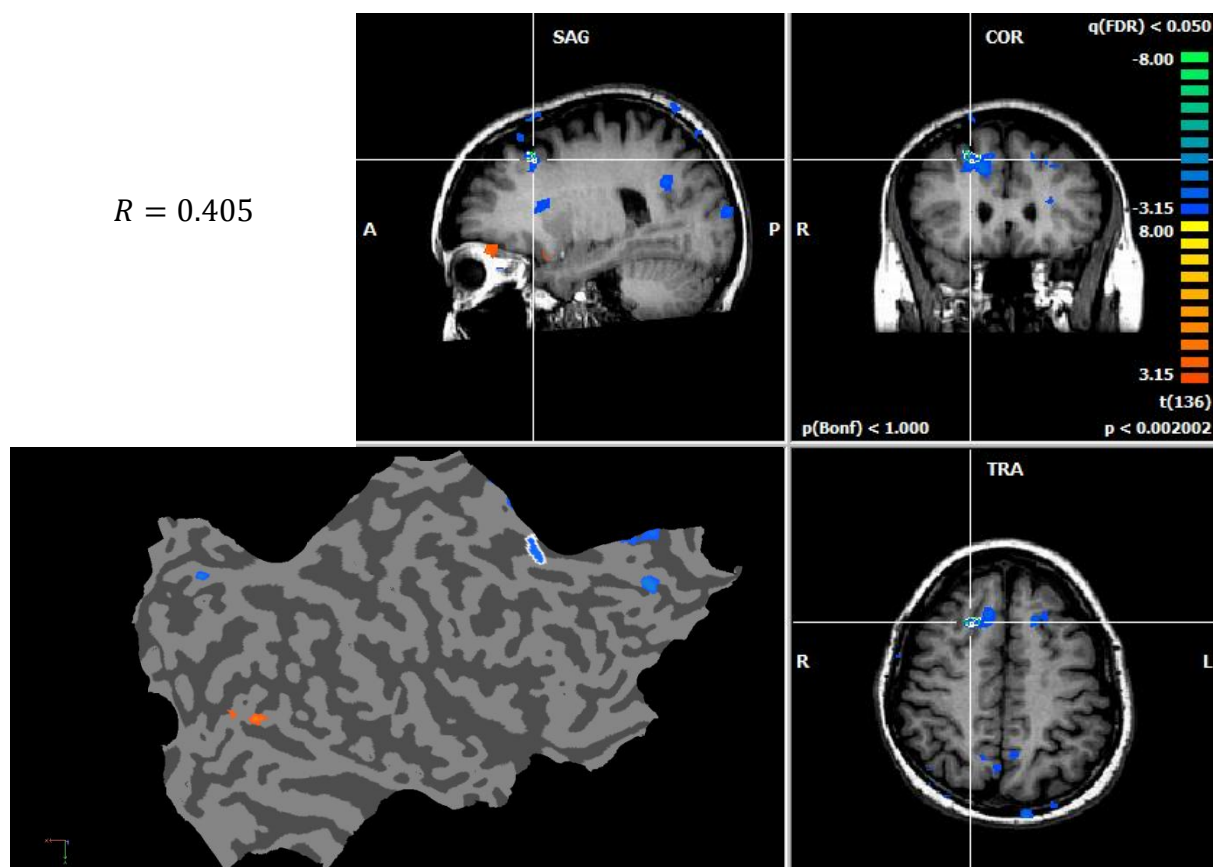


Figura 7.10 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse.

7.1.6 – Paciente 6 - JP

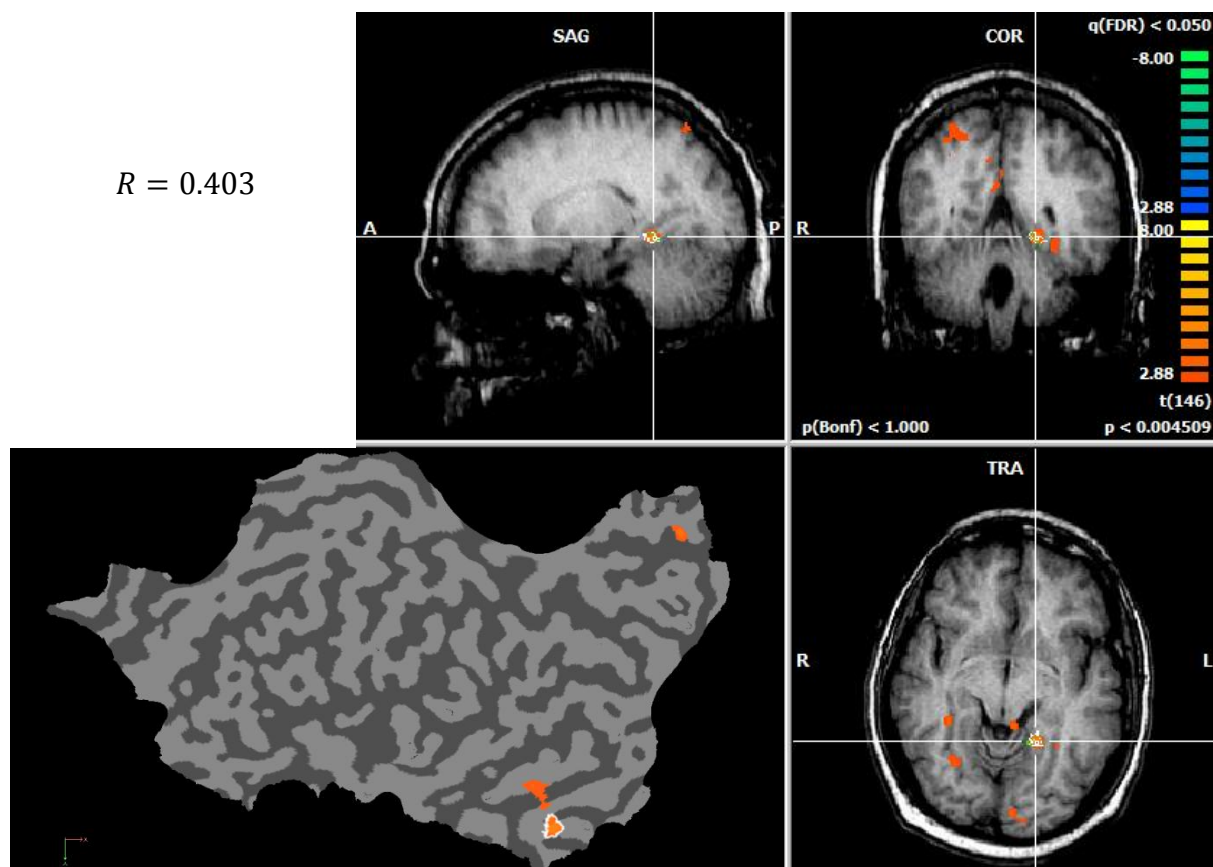


Figura 7.11 – Representações plana e tridimensional do hemisfério esquerdo, com a respectiva região de interesse.

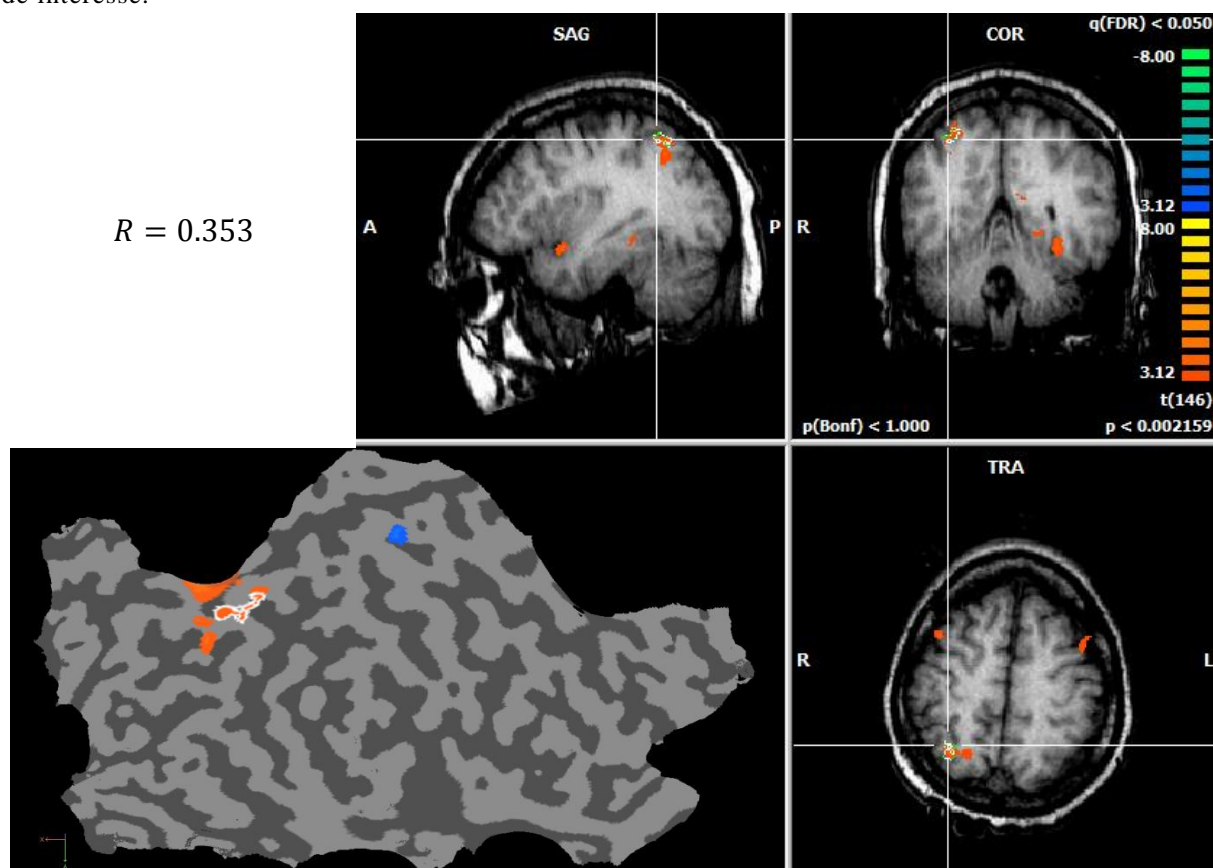


Figura 7.12 – Representações plana e tridimensional do hemisfério direito, com a respectiva região de interesse.

7.2 – FASE 2 – CONCORDÂNCIA ENTRE REGIÕES COM ALTERAÇÕES BOLD

Nesta fase, foram sobrepostos numa mesma representação cerebral, os resultados dos mapas estatísticos de todas as sequências funcionais realizadas para cada paciente. Com esta análise, pretendeu-se observar se existe ou não variabilidade na localização das respostas hemodinâmicas em função da sequência utilizada. Verificou-se também se, para a mesma região cerebral, existem sobreposições de *clusters* com tipos de resposta diferentes, isto é, se ocorreu a sobreposição de activações com desactivações.

As imagens que se seguem mostram, em representações planificadas de ambos os hemisférios de cada paciente, os resultados da sobreposição de todos os *clusters* significativos de todas as sequências estudadas para o paciente em questão.

A cada sequência corresponde um conjunto de cores diferente, devidamente indicada, e as regiões em que existe sobreposição de um ou mais *clusters* estão assinaladas por um círculo ou por um conjunto fechado de segmentos de recta, sendo ainda indicado o número de sequências comuns a essa região e o tipo de resposta que cada uma representa através de uma notação simbólica.

7.2.1 – Paciente 1 - GM

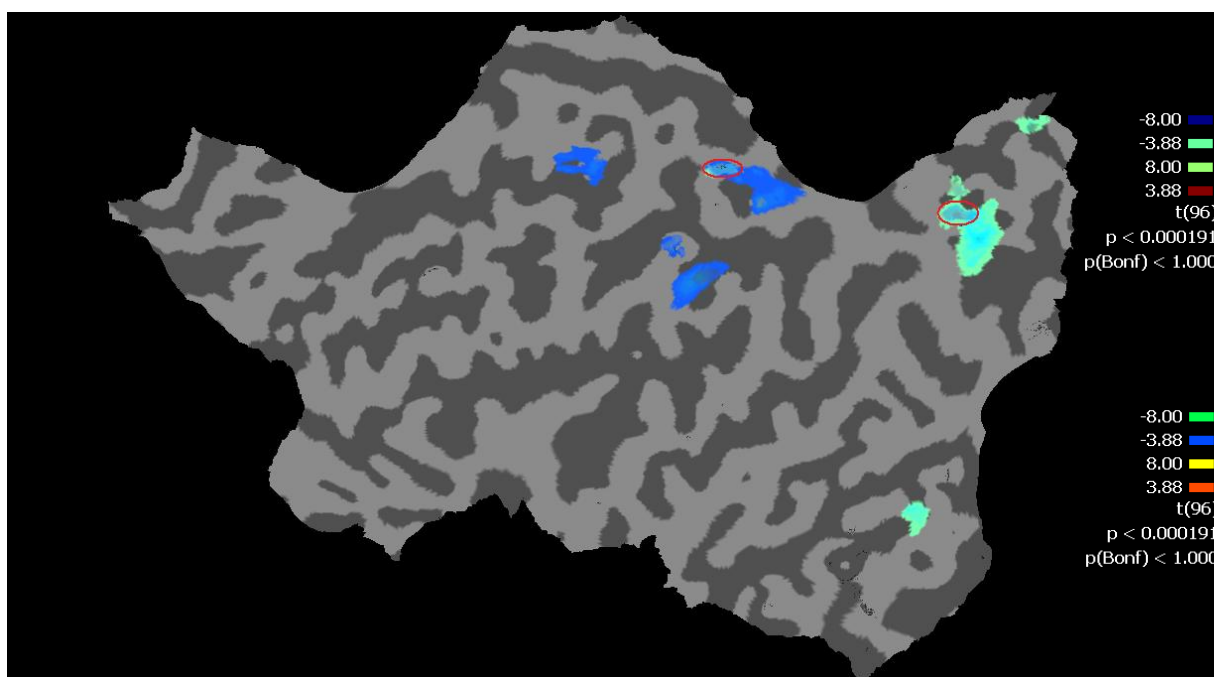


Figura 7.13 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para duas sequências diferentes, bem como as regiões em comum. As regiões em comum representam zonas de desactivação para ambas as sequências.

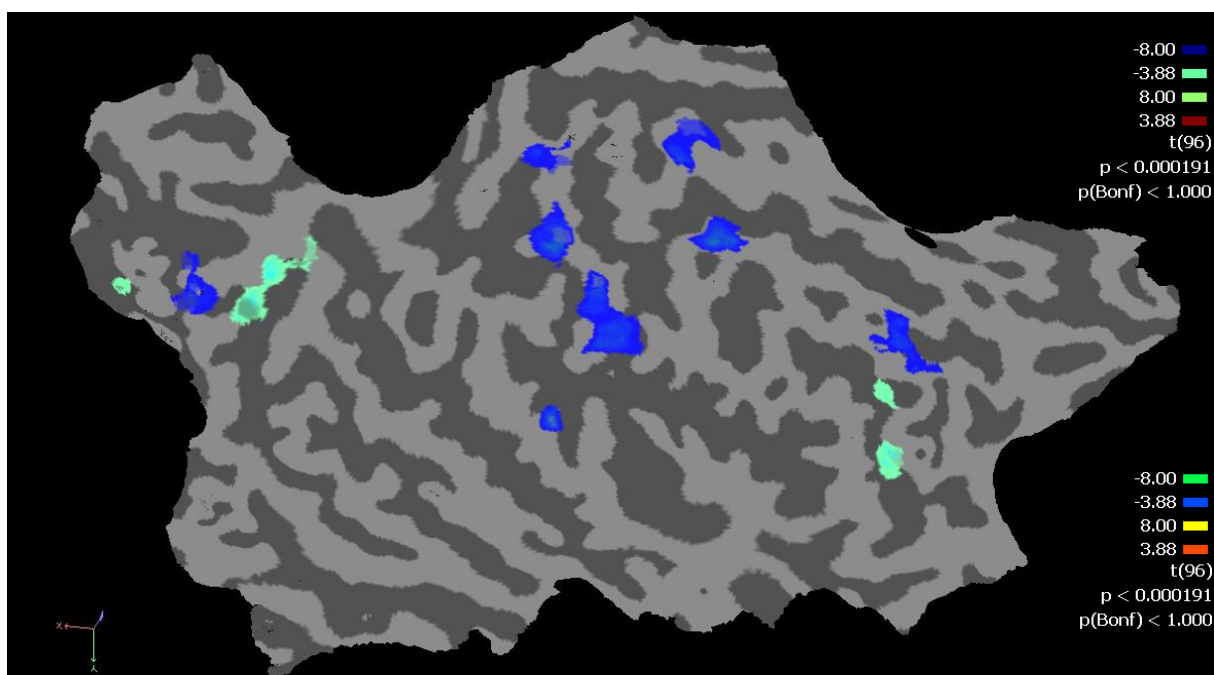


Figura 7.14 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para duas sequências diferentes. Não se verificam regiões em comum.

7.2.2 – Paciente 2 - AP

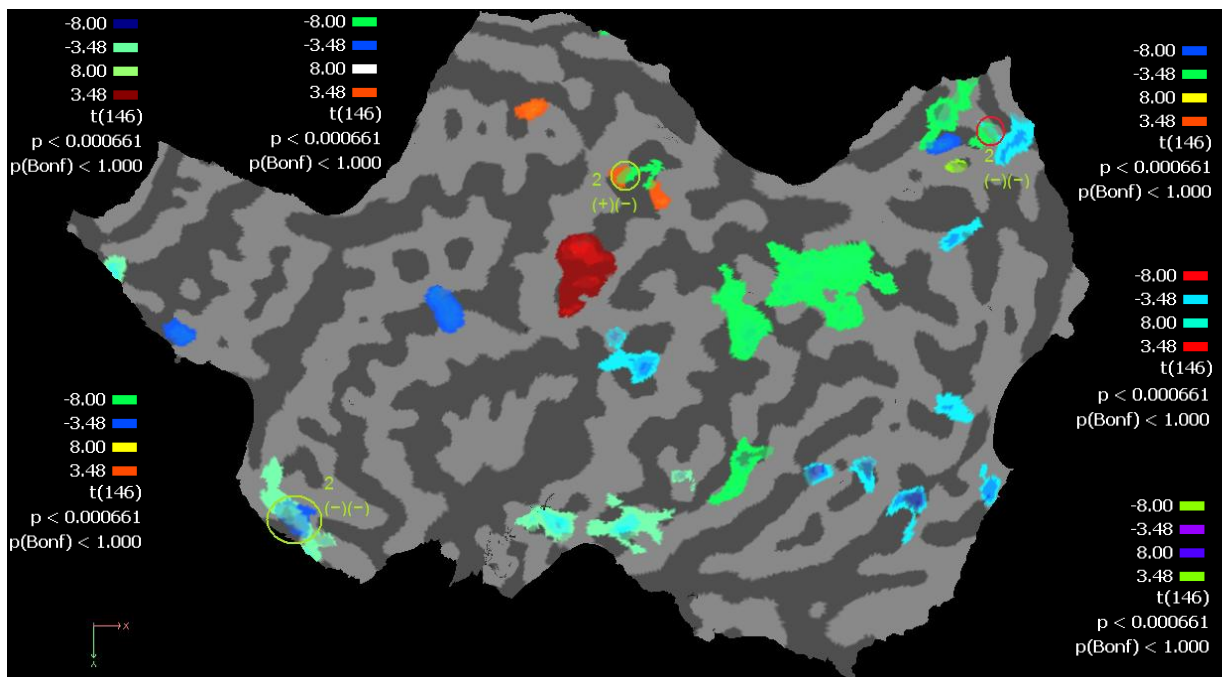


Figura 7.15 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para seis sequências diferentes, bem como as regiões em comum. Todas as zonas comuns observadas são apenas comuns a 2 sequências. Duas dessas zonas representam desactivação para ambas as sequências e uma representa activação para uma sequência e desactivação para outra.

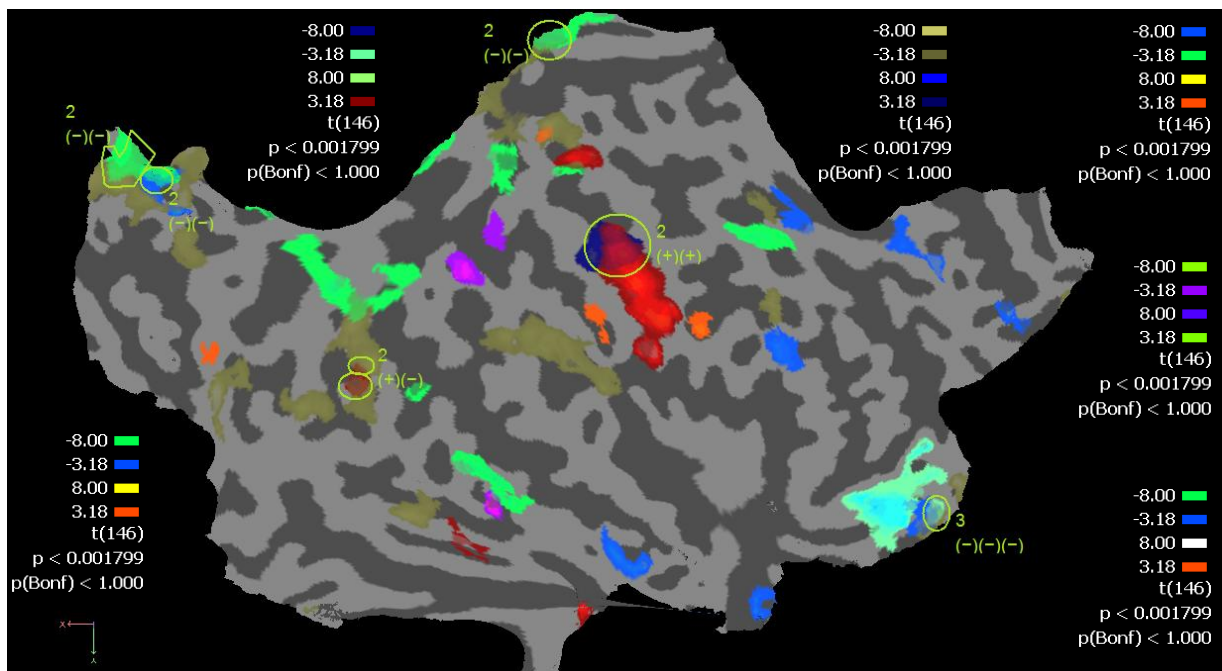


Figura 7.16 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para seis sequências diferentes, bem como as regiões em comum. Cinco das seis zonas comuns detectadas são apenas comuns a 2 sequências. Dentro dessas, 3 representam desactivação para ambas as sequências, 1 representa activação para uma sequência e desactivação para outra e 1 representa activação para ambas as sequências. A região comum a 3 sequências representa desactivação para todas.

7.2.3 – Paciente 3 - IL

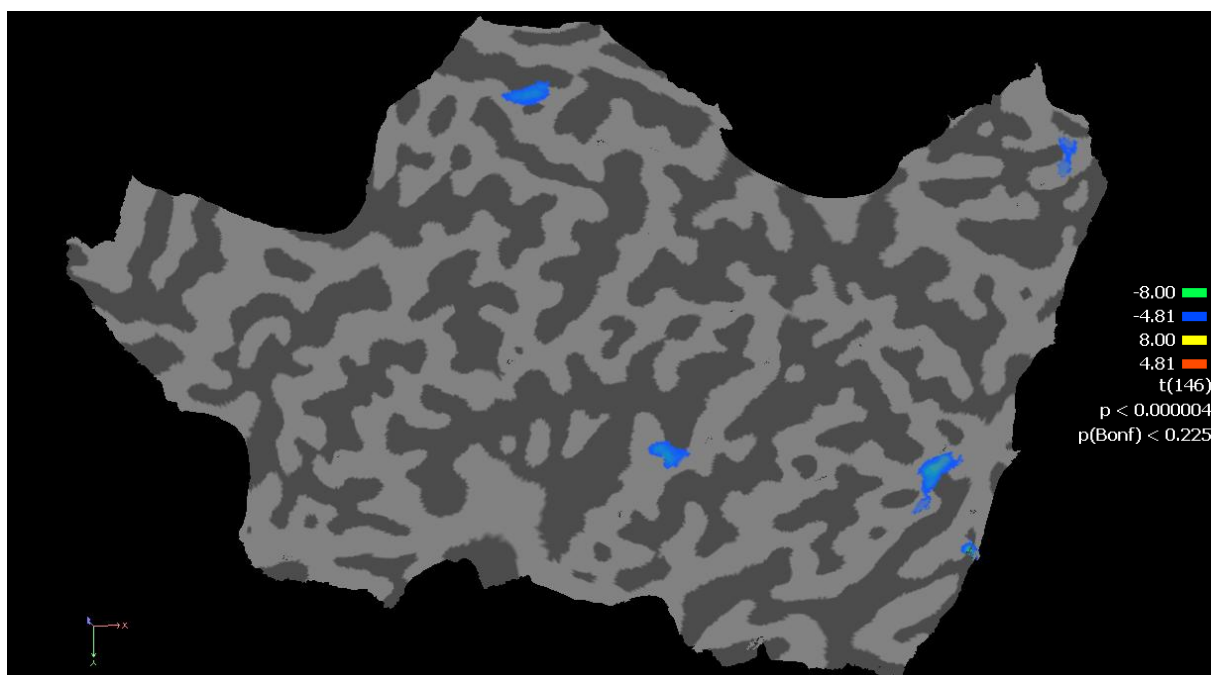


Figura 7.17 – Hemisfério esquerdo. Das três sequências diferentes que foram sobrepostas, apenas uma possui respostas que ultrapassam o limiar imposto, pelo que não se verificam regiões em comum.

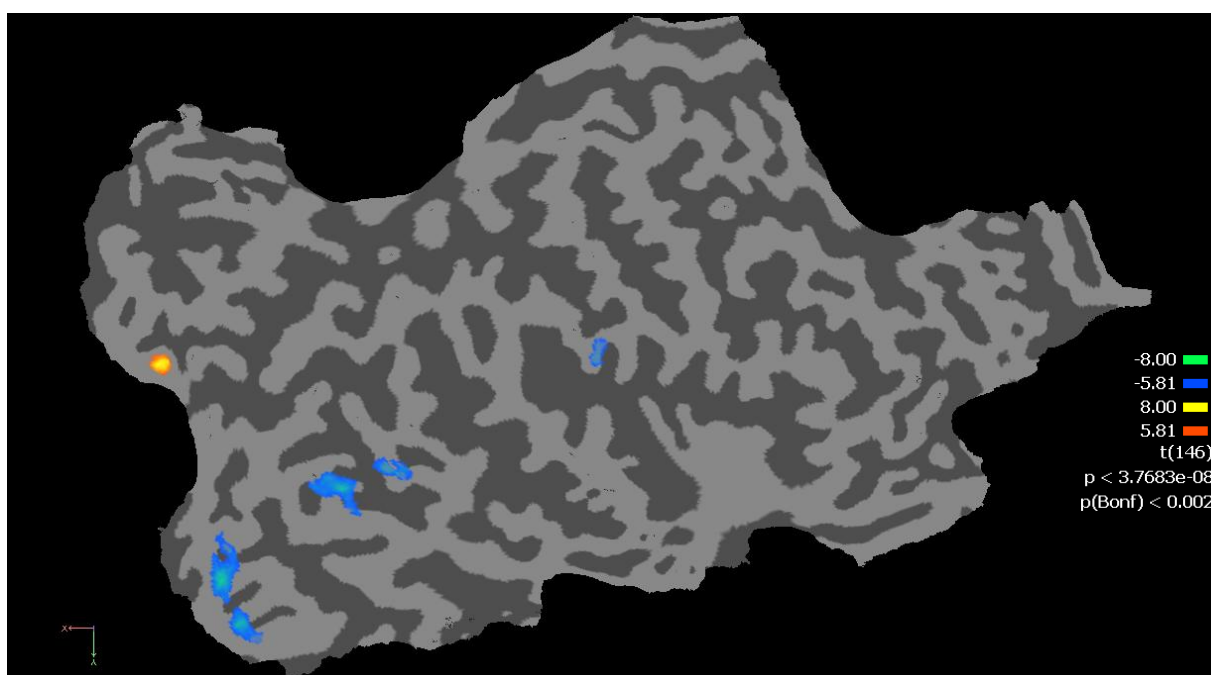


Figura 7.18 – Hemisfério direito. Das três sequências diferentes que foram sobrepostas, apenas uma possui respostas que ultrapassam o limiar imposto, pelo que não se verificam regiões em comum.

7.2.4 – Paciente 4 - JB

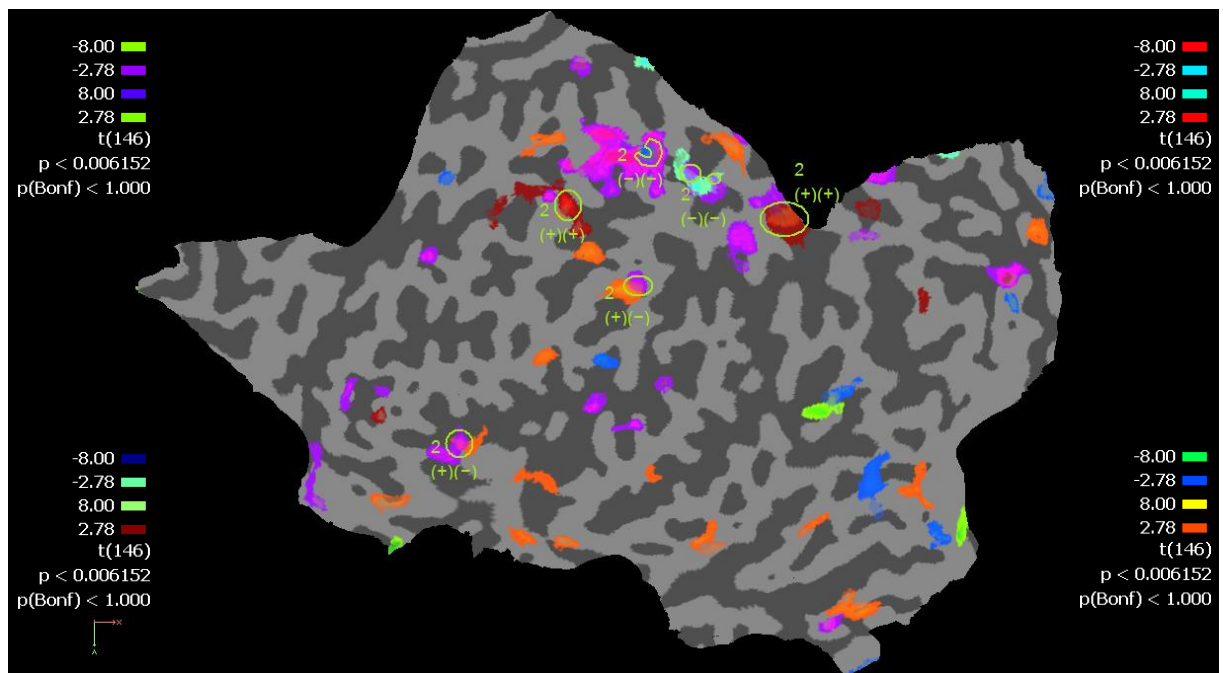


Figura 7.19 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes, bem como as regiões em comum. Todas as zonas comuns observadas são apenas comuns a 2 sequências. Duas dessas zonas representam desactivação para ambas as sequências, duas representam activação para ambas as sequências e duas representam activação para uma sequência e desactivação para outra.

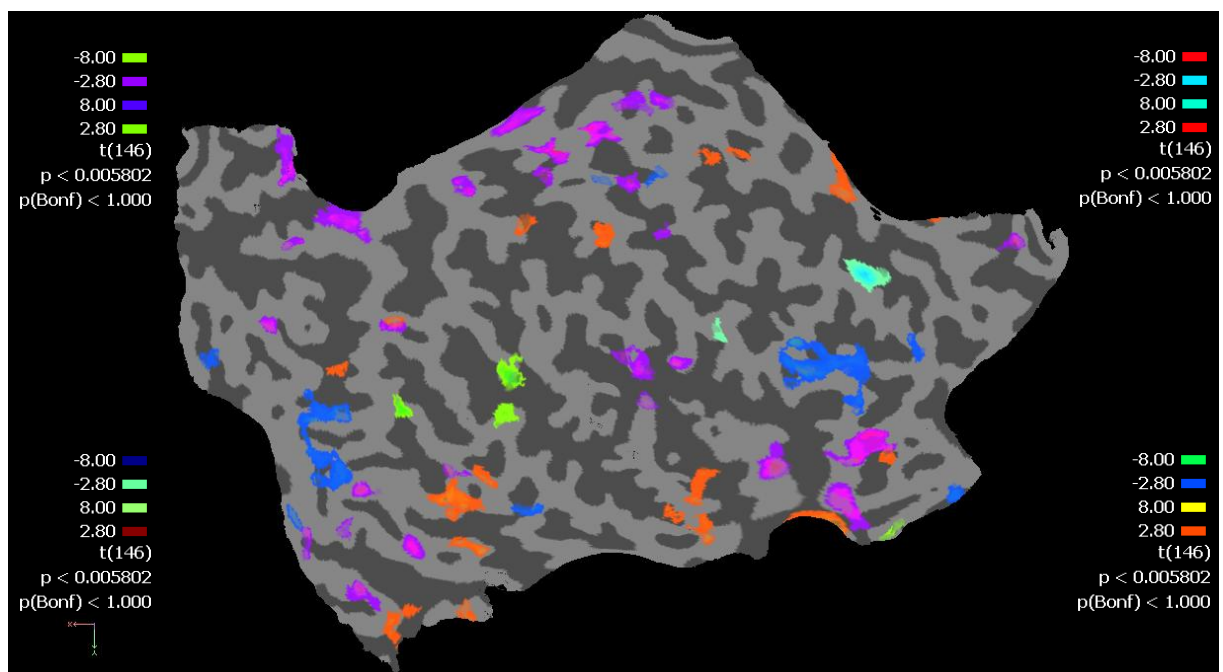


Figura 7.20 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes. Não se verificam regiões em comum.

7.2.5 – Paciente 5 - LR

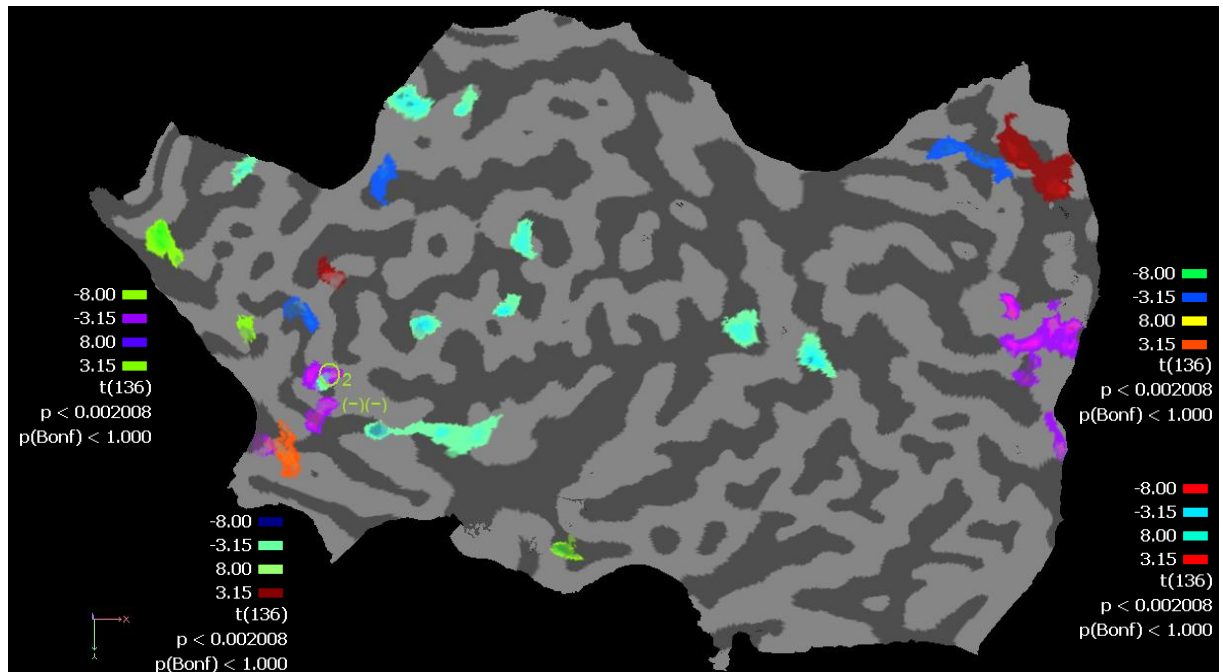


Figura 7.21 – Hemisfério esquerdo evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes, bem como a região em comum. Esta é apenas comum a duas sequências e representa uma zona de desativação para ambas.

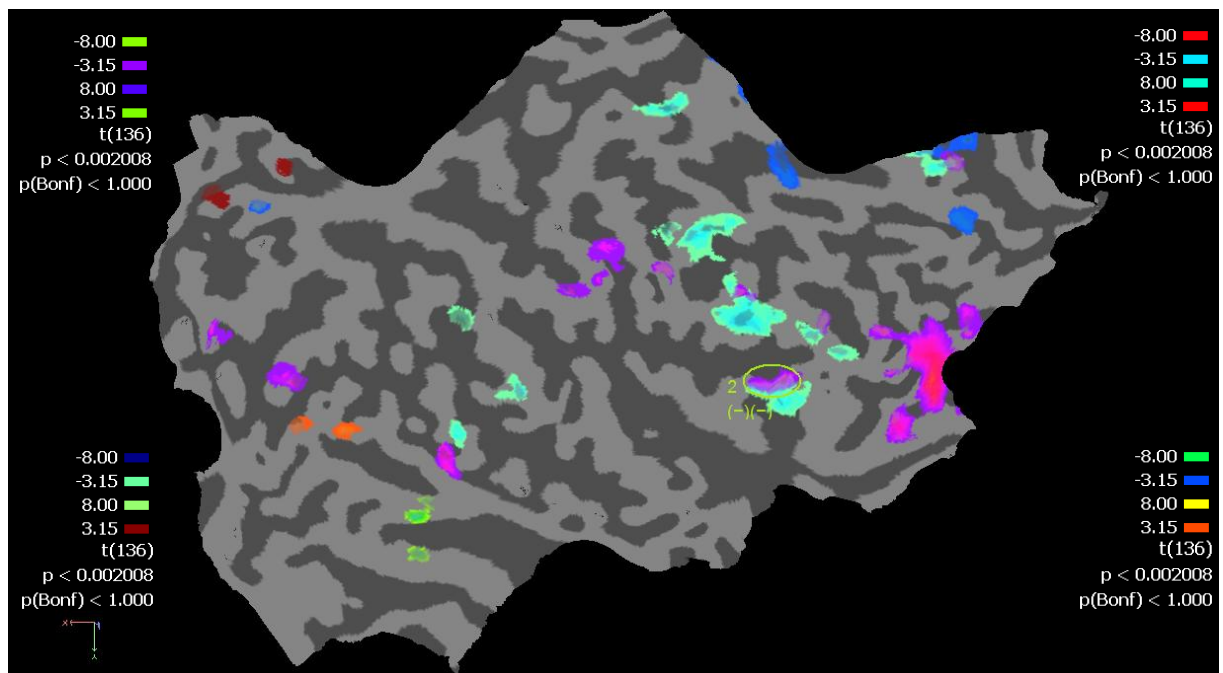


Figura 7.22 – Hemisfério direito evidenciando as respostas para quatro sequências diferentes, bem como a região em comum. Esta é apenas comum a duas sequências e representa uma zona de desativação para ambas.

7.3 – FASE 3 – ANÁLISE MÚLTIPLA DAS RESPOSTAS BOLD

Os mapas obtidos na secção anterior são um pouco confusos devido ao excesso de informação. Como tal, torna-se necessário por em evidência a informação relevante e eliminar a que tem significado menos importante. Deste modo, todas as sequências funcionais referentes a um paciente foram seleccionadas e agrupadas segundo uma perspectiva de integração simultânea e global. Foi assim obtido um único mapa estatístico, para cada hemisfério de cada paciente, com a informação de todas as sequências respectivas.

Nas imagens que se seguem, são exibidas, em representações planificadas dos hemisférios, as regiões de activação/desactivação mais significativas para cada paciente. São ainda indicadas, através de setas, as regiões correspondentes a áreas de activação ou desactivação condizentes que foram observadas na secção 7.2.

7.3.1 – Paciente 1 - GM

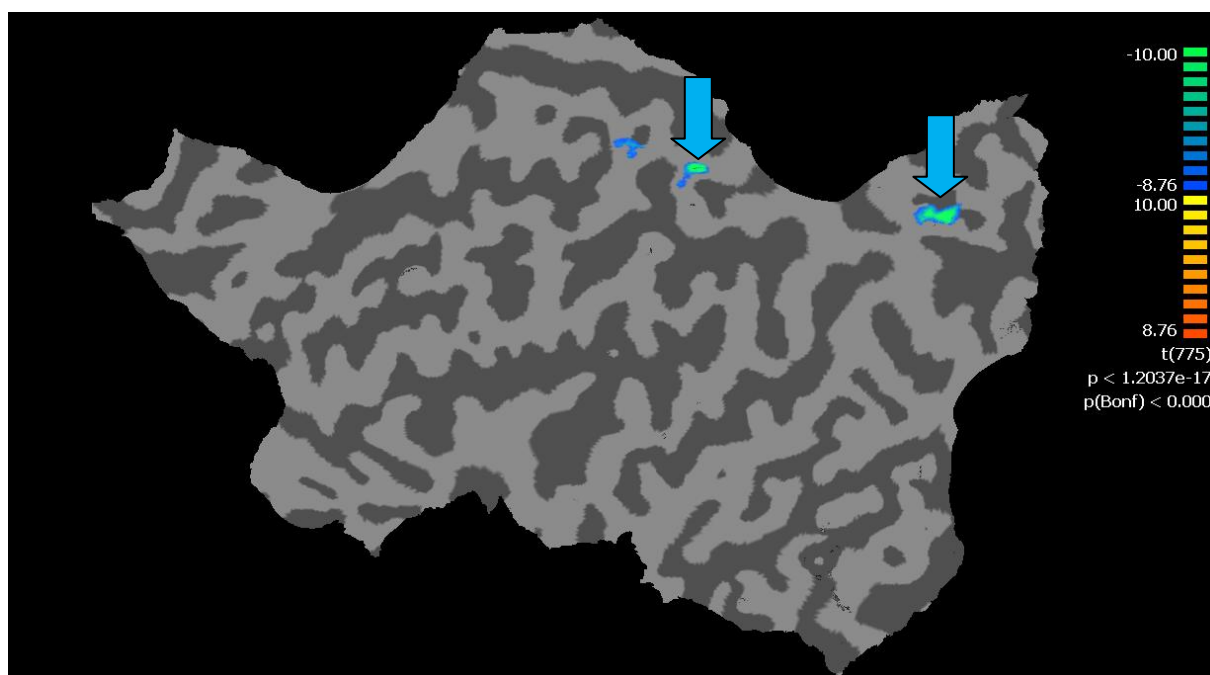


Figura 7.23 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo.

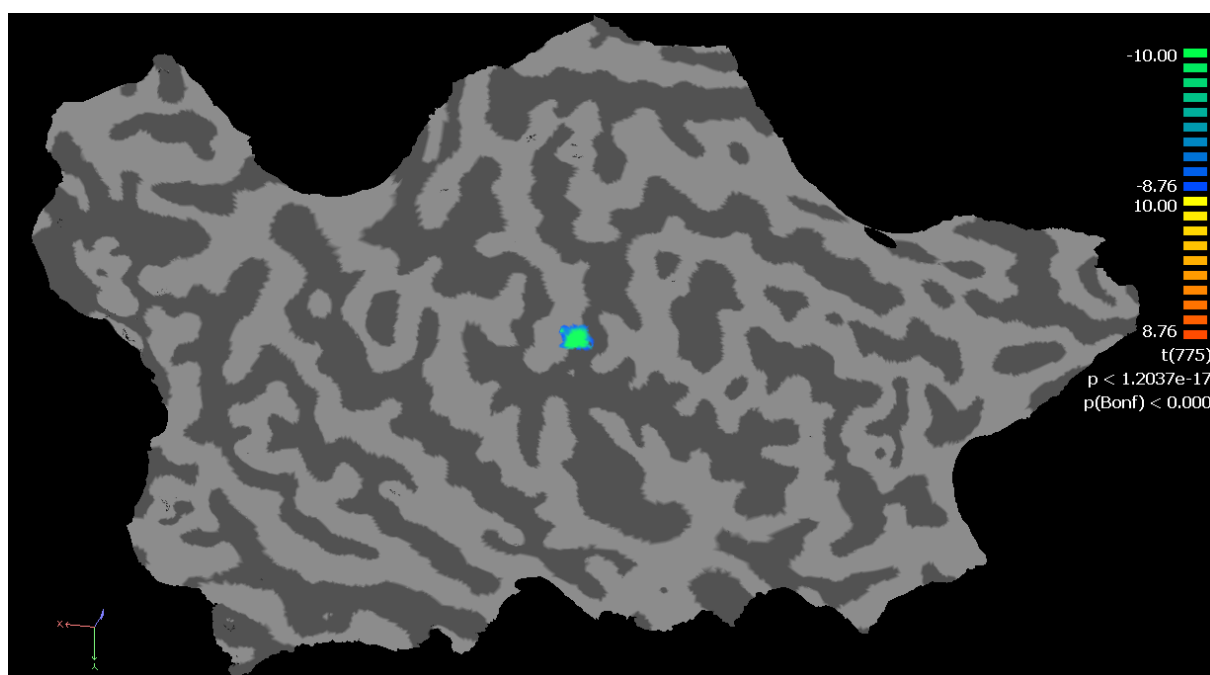


Figura 7.24 – Zonas de resposta no hemisfério direito.

7.3.2 – Paciente 2 - AP

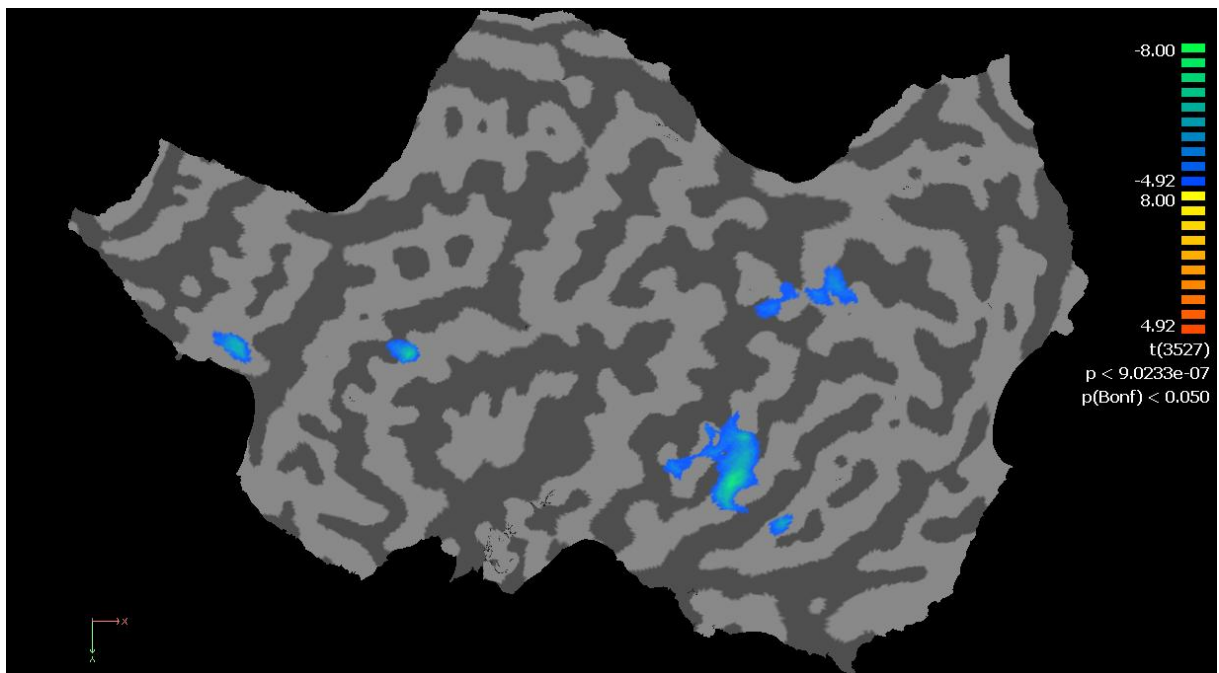


Figura 7.25 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo.

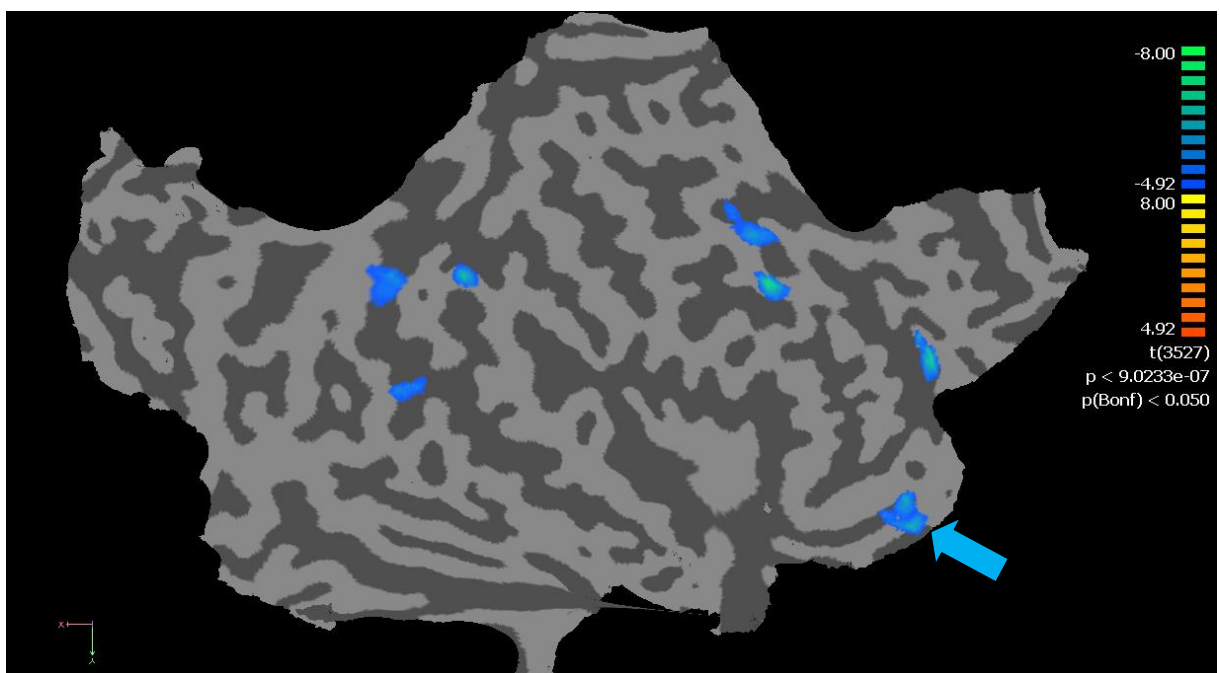


Figura 7.26 – Zonas de resposta no hemisfério direito.

7.3.3 – Paciente 3 - IL

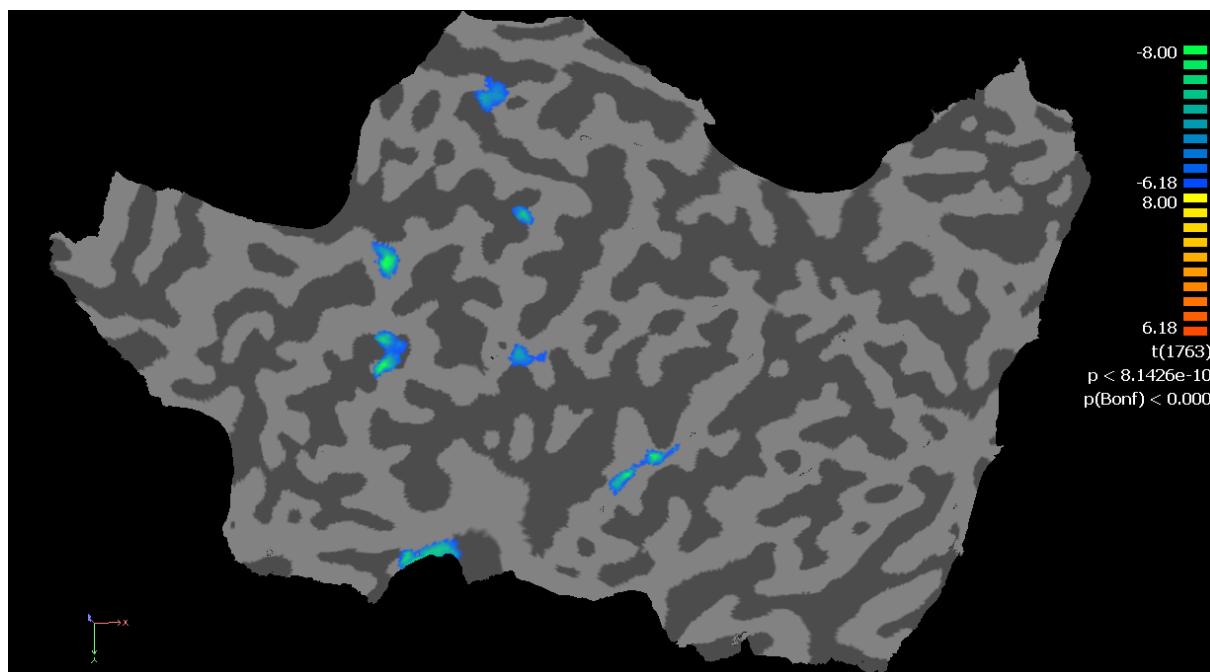


Figura 7.27 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo.

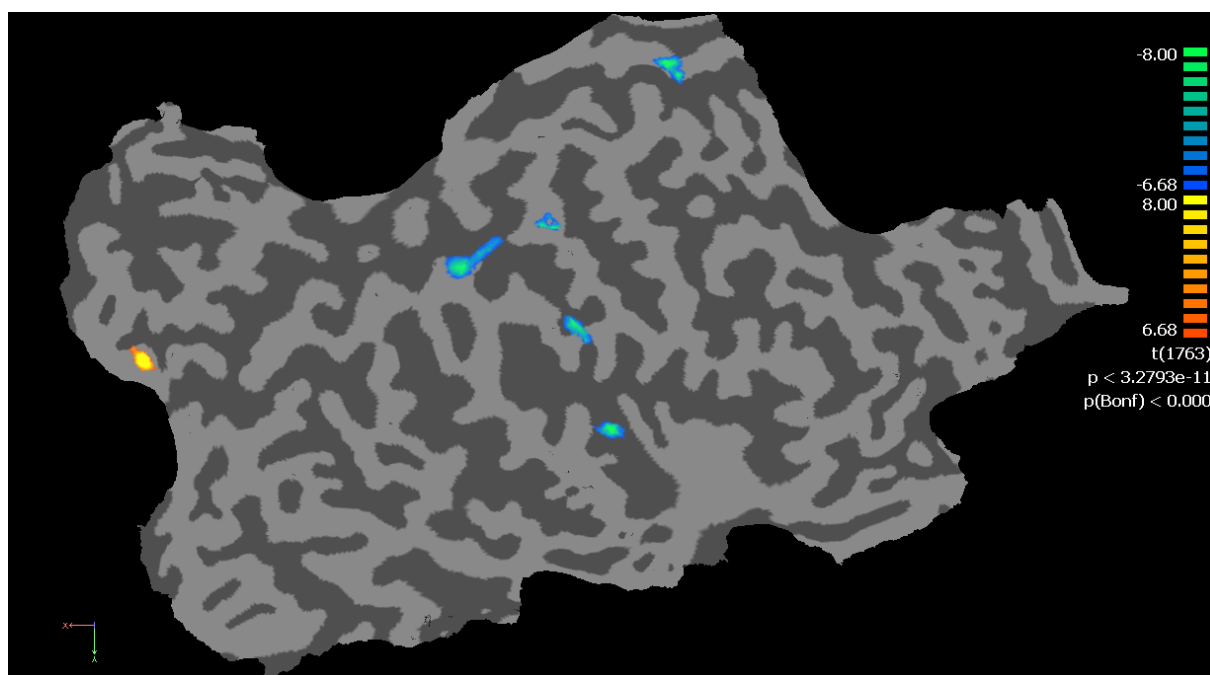


Figura 7.28 – Zonas de resposta no hemisfério direito.

7.3.4 – Paciente 4 - JB

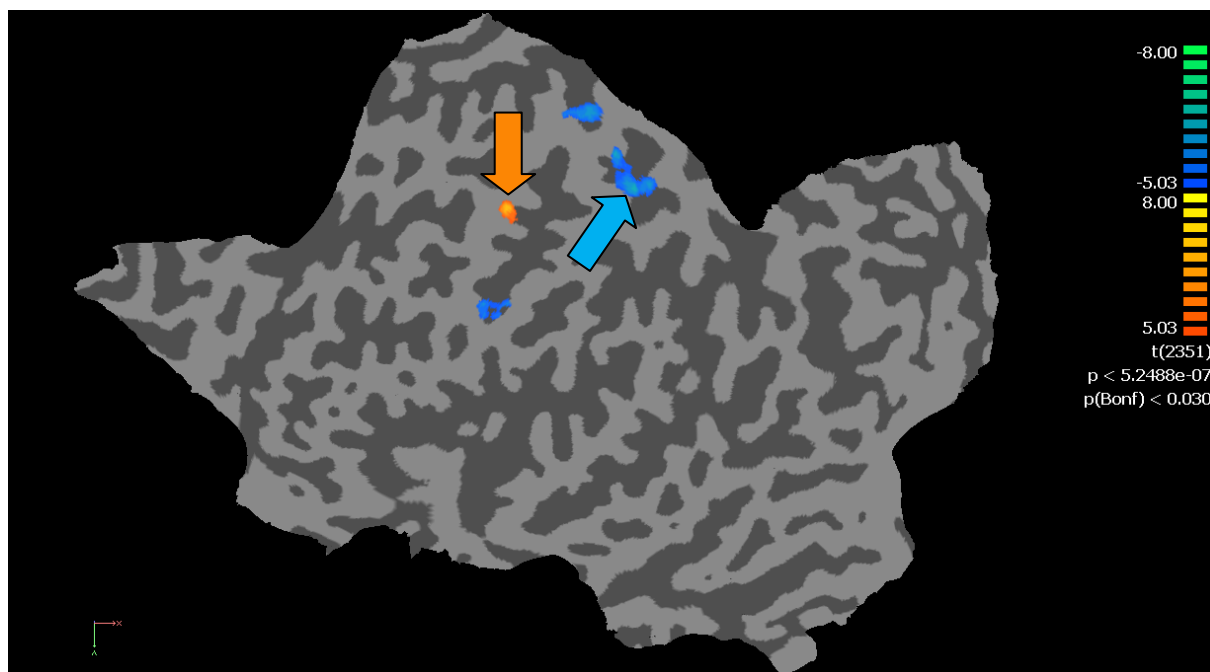


Figura 7.29 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo.

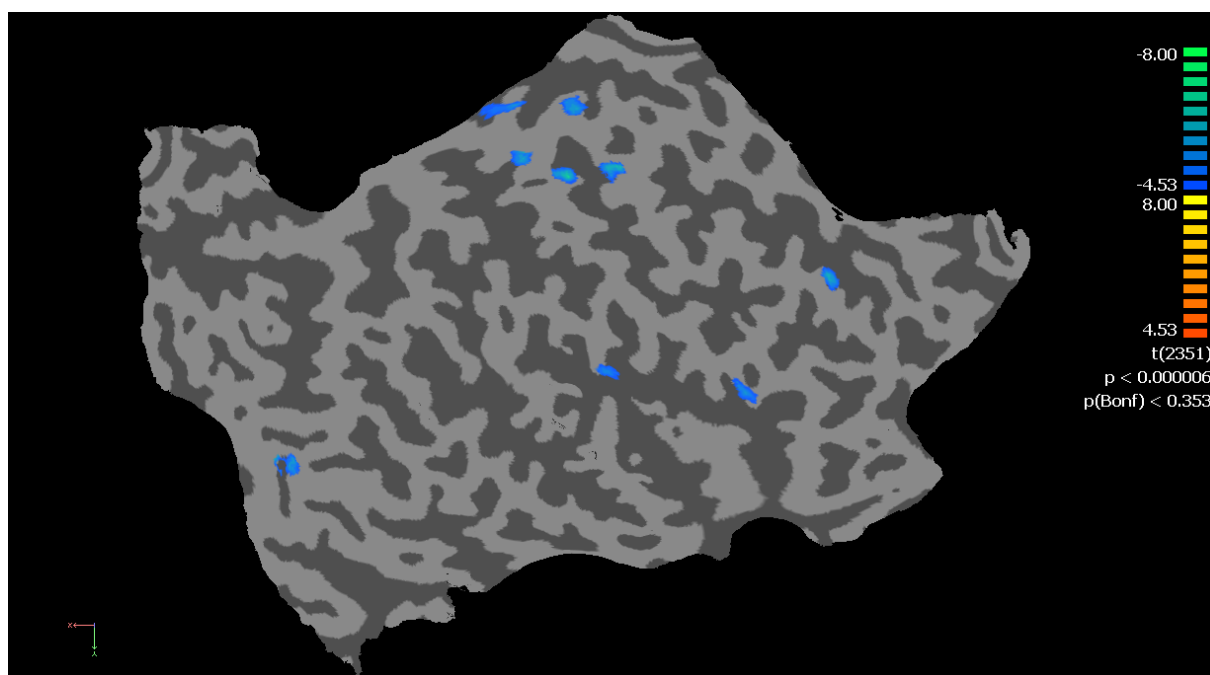


Figura 7.30 – Zonas de resposta no hemisfério direito.

7.3.5 – Paciente 5 - LR

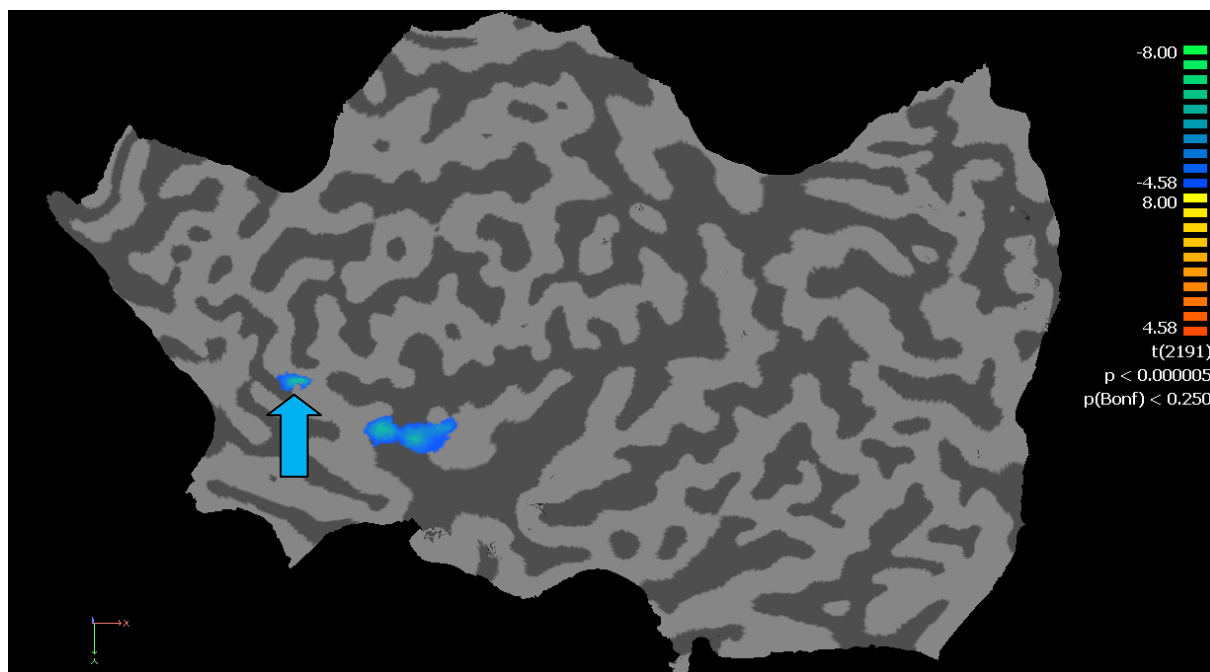


Figura 7.31 – Zonas de resposta no hemisfério esquerdo.

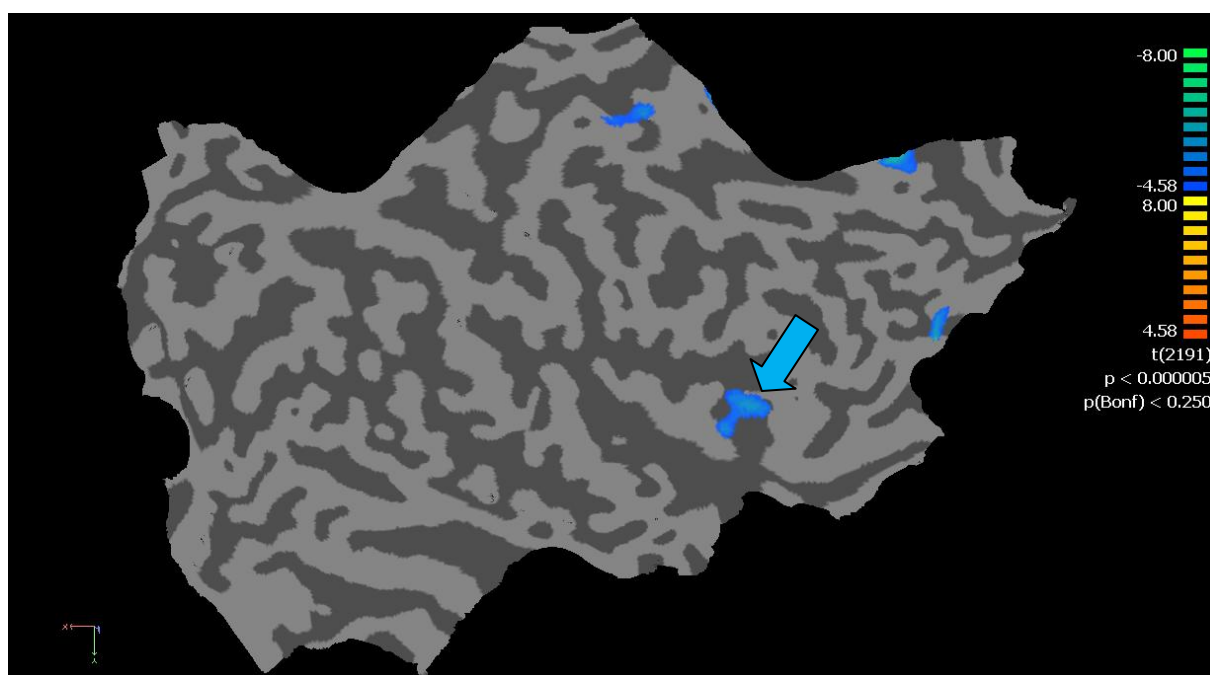


Figura 7.32 – Zonas de resposta no hemisfério direito.

Seguidamente, é apresentado um resumo dos resultados obtidos para cada fase de processamento de dados.

A figura seguinte mostra o coeficiente de correlação múltipla, entre o modelo adoptado e os valores observados, para o *cluster* cuja resposta hemodinâmica foi mais significativa em cada hemisfério de todos os pacientes. Colunas laranja indicam activações enquanto colunas azuis representam desactivações.

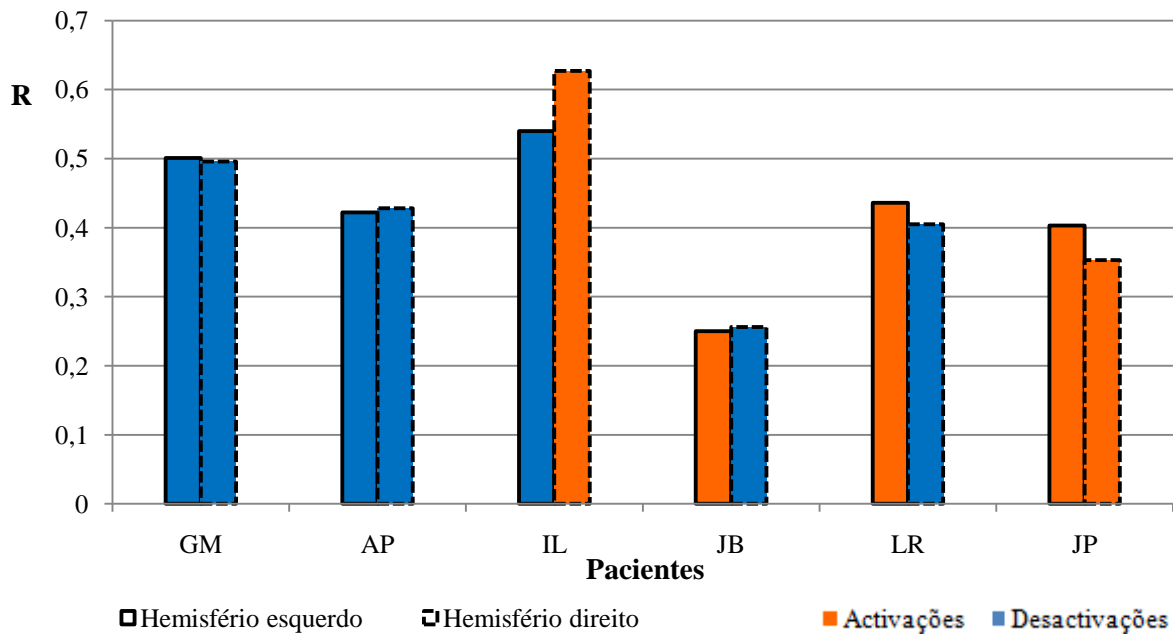


Figura 7.33 – Respostas hemodinâmicas mais significativas: tipo e grau de correlação com o modelo adoptado.

A tabela 7.1 indica, para cada paciente da fase 2, o número de regiões cerebrais que têm sobreposição de *clusters* pertencentes a sequências diferentes, em cada hemisfério. É ainda indicado, para cada zona de sobreposição, o tipo de resposta (positiva ou negativa) de cada *cluster*.

Tabela 7.1 – Regiões cerebrais com activação/desactivação comum em diferentes sequências. As zonas comuns observadas são apenas comuns a 2 sequências. (+)(+) significa activação para ambas as sequências, (+)(-) significa activação para uma sequência e desactivação para outra, (-)(-) significa desactivação para ambas as sequências.

Paciente	Hemisfério esquerdo		Hemisfério direito	
	Nº zonas comuns	Tipo de resposta	Nº zonas comuns	Tipo de resposta
GM	2	2 (-)(-)	0	—

AP	3	2 (-)(-) 1 (+)(-)	6 (5+1 comum a 3 sequências)	3 (-)(-) 1 (+)(-) 1 (+)(+) 1 (-)(-)(-)
IL	0	–	0	–
JB	6	2 (+)(+) 2 (+)(-) 2 (-)(-)	0	–
LR	1	1 (-)(-)	1	1 (-)(-)

A figura que se segue mostra o número total de clusters obtidos nos mapas estatísticos obtidos na fase 3, para cada hemisfério de cada paciente. A branco encontram-se o número de *clusters* observados nos mapas da fase 3 que correspondem a áreas de sobreposição de *clusters* de sequências diferentes, observadas na fase 2. Por sua vez, a cinzento é indicada a quantidade de *clusters* que aparecem nos mapas estatísticos da fase 3 mas que não correspondem a sobreposições de diferentes sequências, sendo ainda considerados os *clusters* que não são visíveis nos mapas da fase 2 e que estão presentes nos mapas da fase 3.

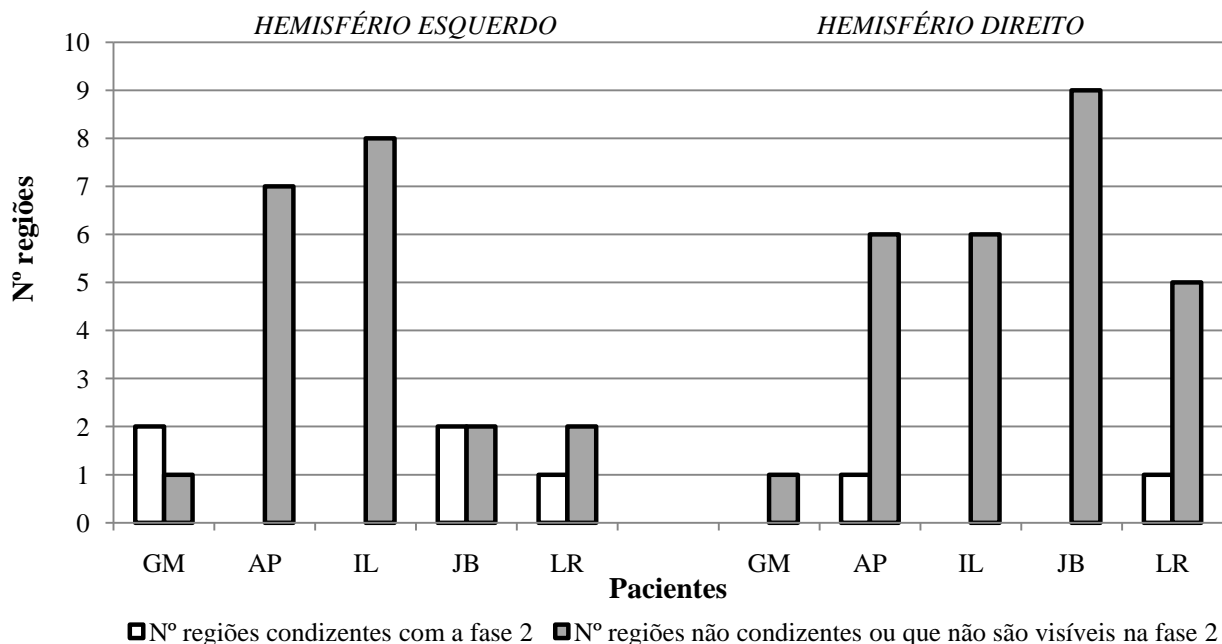


Figura 7.34 – Número de regiões condizentes e não condizentes ou não visíveis relativamente àquelas obtidas na fase 2.

CAPÍTULO 8 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Nesta secção, são analisados os resultados e apresentadas algumas justificações para os fenómenos observados. No final, são referidos os principais problemas enfrentados.

No que diz respeito aos resultados da fase 1, apesar de se terem registado respostas BOLD positivas e negativas significantes ($p < 0.05$, com ≥ 5 voxels contíguos (representação 3D) ou $\geq 25 \text{ mm}^2$ (representação plana)) em todos os exames, e em alguns destes com respostas robustas ($p < 0.002$, e $|t| > 3.1$), estas não exibem, de uma forma geral, uma boa concordância entre os valores previstos e observados, uma vez que os valores dos coeficientes de correlação múltipla não são elevados. Contudo, o modelo criado, apesar de não explicar na totalidade os resultados obtidos, tem características que se assemelham à resposta hemodinâmica real resultante da actividade epiléptica.

A não obtenção de resultados mais satisfatórios pode dever-se aos factores seguintes.

Neste tipo de análise, os resultados dependem de uma forma crítica do facto da forma da resposta BOLD assumida ser apropriada ou não. Devido à variabilidade intra e entre pacientes desta resposta, um modelo *estático* da sua forma pode conduzir a ajustes subóptimos. Para modelar a forma da resposta hemodinâmica mais flexivelmente, preditores adicionais podem ser definidos. Dois preditores adicionais frequentemente utilizados são derivações da dupla função gama com respeito aos parâmetros de atraso e dispersão. Uma vez adicionadas à matriz de plano experimental, estas funções de referência tornam possível a detecção de pequenas variações na latência e extensão da resposta e, por conseguinte, a resposta ao estímulo é mais bem modelada [35].

Os resultados apresentam um coeficiente de correlação múltipla médio; contudo, não se pode esperar uma correspondência de um para um entre observações de EEG e IfRM. Primeiro, o EEG é sensível apenas à actividade das camadas corticais superficiais. Segundo, estamos a medir tipos muito diferentes de actividade, uma eléctrica e outra baseada na resposta venosa a alterações metabólicas. É provável que, em alguns casos, uma modalidade seja sensível a determinada actividade à qual a outra é indiferente [7].

Tem ainda que se ter em conta a perda e distorção de sinal em interfaces de diferente susceptibilidade, tais como tecido-ar e tecido-osso, às quais as sequências GE-EPI são particularmente sensíveis.

Relativamente ao tipo de respostas verifica-se que, ao contrário do que seria de esperar, grande parte das respostas são desactivações. Embora a dimensão da amostra não seja estatisticamente significativa, estes resultados deixam a indicação de que as respostas negativas parecem assumir grande importância na epilepsia.

As lesões cerebrais presentes em alguns dos pacientes parecem não ter correspondência directa com a intensidade das respostas obtidas, uma vez que existem pacientes com lesões cujas respostas têm maior intensidade e outros cujas respostas têm menor intensidade relativamente às respostas daqueles que não possuem lesões cerebrais.

Verificou-se ainda que a resposta BOLD sofreu um aumento em oito hemisférios, referentes a cinco dos seis pacientes, aquando da sobreposição dos quatro mapas com funções de resposta hemodinâmica diferentes, relativamente às respostas obtidas com apenas um mapa com o pico da FRH aos 5 s, confirmando assim os resultados obtidos por Bagshaw et al [37].

Relativamente à fase 2, observa-se que as regiões cerebrais que evidenciam activação comum em diferentes sequências do mesmo paciente são diminutas ou inexistentes. Quando observadas, nem sempre correspondem a respostas do mesmo tipo, sendo sempre comuns a um número limitado de sequências.

Estes resultados vêm confirmar a natureza incerta da resposta hemodinâmica relativamente à actividade neuronal epiléptica, embora alguma variabilidade possa ser também devida aos factores acima descritos.

A fase 3 permitiu observar zonas de resposta BOLD significantes de dois tipos: 1) regiões de activação/desactivação correspondentes a sobreposições de zonas de resposta de diferentes sequências, sendo que não são todas as sobreposições que conduzem a respostas BOLD significantes, e 2) zonas que, sem serem de activação condizente, representam importância acrescida pela sua elevada intensidade. De notar que existem zonas cuja presença nos mapas estatísticos de sequências individuais não é observada com o limiar imposto, mas que, contudo, se revelam importantes quando se estuda o efeito conjunto das respostas obtidas em várias sequências.

Ao longo do processamento dos dados, surgiram alguns problemas que se deveram essencialmente às limitações computacionais do programa utilizado, sendo as principais as que se seguem.

Um dos problemas tem a ver com o co-registo das informações anatómica e funcional. Uma vez realizado o alinhamento inicial, o programa BrainVoyager™ é suposto realizar automaticamente o alinhamento fino, em que se alcança a melhor posição de alinhamento entre os dois tipos de imagem. Contudo, o resultado fica aquém das expectativas, uma vez que tem que se realizar um ou vários ajustes manuais antes de se conseguir uma boa sobreposição, confirmando apenas depois esse alinhamento com o ajuste automático. Esta é uma operação fundamental na obtenção do resultado pretendido que, pelo facto de não possuir a precisão desejada, pode ser considerada como uma importante fonte de erro.

Outra limitação tem a ver com o resultado do processo automático de segmentação e reconstrução dos hemisférios cerebrais. Após realizar esse procedimento, as superfícies obtidas têm ainda algumas imperfeições (depressões e protuberâncias) que têm que ser corrigidas manualmente. Este tipo de processamento de imagem é extremamente moroso, podendo levar 1 hora por hemisfério, sendo o resultado final dependente do que o operador considera necessário corrigir e da magnitude da correcção imposta.

CAPÍTULO 9 – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

No estudo da epilepsia é necessário fazer a localização o mais precisa possível do foco epiléptico com vista a uma possível intervenção cirúrgica para remover a zona lesada. Foi no âmbito deste tema que este trabalho de investigação se inseriu, tendo por base a complementaridade entre as técnicas de aquisição de EEG e IfRM, através da associação da insuperável resolução temporal do EEG à boa resolução espacial da IfRM. Neste sentido, pretendia-se, numa primeira fase, verificar quais as regiões cerebrais que tinham activação, bem como quantificar o grau de correlação entre o modelo adoptado e os dados do exame de IfRM. Posteriormente, estudou-se o efeito da variação da localização das respostas BOLD em diferentes sequências do mesmo paciente. Por fim, procedeu-se à integração simultânea das múltiplas sequências do mesmo paciente com o objectivo de uma análise global.

Neste projecto utilizou-se uma técnica ainda pouco utilizada de processamento de imagem, que consiste na insuflação e posterior alisamento dos hemisférios cerebrais, sem, contudo, perder as informações referentes aos sulcos e circunvoluções, bem como a localização tridimensional das estruturas e activações funcionais. É, assim, obtida uma informação mais imediata e geral da hemodinâmica cerebral.

Os resultados obtidos a partir dos testes efectuados revelaram, em primeiro lugar, que a abordagem utilizada não explica de uma forma absoluta a variação dos percursos temporais observados no exame de IfRM, sendo talvez necessária uma análise mais complexa. Em segundo lugar, concluiu-se que as respostas aos surtos de actividade epiléptica variam consideravelmente entre sessões de aquisição do mesmo paciente. Por último, chegou-se à conclusão de que nem todas as zonas de sobreposição de actividade BOLD são significantes, sendo que existem outras que o são sem corresponderem a regiões coincidentes.

Deste modo, estes resultados permitiram confirmar pressupostos e resultados de estudos previamente realizados nesta área, nomeadamente acerca do carácter mutável da função de resposta hemodinâmica, embora o número reduzido de casos clínicos possa ser um factor limitante na obtenção de resultados estatisticamente válidos.

É ainda de referir que os resultados deste trabalho diferem daqueles obtidos pelo Dr. Alberto Leal para os mesmos pacientes. No seu diagnóstico da região cerebral responsável pela actividade epiléptica, o Dr. Leal utilizou, para além da aquisição simultânea de EEG/IfRM, exames de EEG de alta resolução e informação clínica relevante (tipo de ataques,

etc.), confirmando-se, após cirurgia, que os seus resultados correspondiam à realidade do paciente.

Em conclusão, a combinação das técnicas de EEG e IfRM tem grande potencial no diagnóstico das zonas de actividade epiléptica, abrindo um novo caminho para a investigação das causas e efeitos deste distúrbio neurológico. Porém, a sua aplicação a pacientes com a finalidade de localizar regiões epileptogénicas ainda não está garantida, pois mais necessita ser descoberto acerca dos mecanismos subjacentes a este fenómeno e do significado das várias respostas. Pode ser considerada, contudo, no contexto de indicar regiões potenciais para investigação mais detalhada de uma forma não invasiva.

Devido à importância deste assunto, o trabalho realizado ao longo deste projecto foi bastante gratificante. Contudo, e como acima referido, há ainda muitas incógnitas. O próximo passo na integração de EEG e IfRM passa por considerar as ligações temporais entre as duas modalidades. A observação das flutuações simultâneas dos dois sinais pode ser alcançada através do agrupamento dos eventos e da visualização das variações relativas na amplitude dos exames de EEG e IfRM [7].

Seria interessante também verificar o grau de coerência da forma das respostas funcionais entre as mesmas regiões cerebrais de pacientes diferentes, com o objectivo de criar modelos optimizados para as diferentes regiões cerebrais que evidenciam activação ou desactivação.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Chiras D, *Human biology*, 6ª edição, Jones & Barlett Publishers, Estados Unidos da América, 2008, pp. 103, 189-204
- [2] Bear M, et al., *Neuroscience – Exploring the Brain*, 3ª Edição, Lippincott Williams & Wilkins, Estados Unidos da América, 2007, pp. 24, 103-104
- [3] Young B, Heath J, *Wheater's Histologia Funcional*, 4ª edição, Guanabara Koogan, Brasil, 2001, pp. 116-126
- [4] Lodish H, e tal., *Molecular Cell Biology*, 4ª edição, W. H. Freeman and Company, Estados Unidos da América, 2001
- [5] Caldas M, Slides das aulas de Biologia Celular B, *Estrutura da membrana celular*, 2006
- [6] WHO. *Epilepsy* [Online] World Health Organization. Consultado em 04 de 07 de 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- [7] Gotman J, et al., *Combining EEG and fMRI: A Multimodal Tool for Epilepsy Research*, Journal of Magnetic Resonance Imaging 2006; 23:906-920
- [8] LPCE. *A Epilepsia* [Online] Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. Consultado em 04 de 07 de 2009. <http://www.lpce.pt/doenca.htm>
- [9] Engel J, *A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*, Epilepsia 2001; 42(6):796-803
- [10] Dekker P, *Epilepsy-A manual for Medical and Clinical Officers In Africa*, World Health Organization, França, 2002, pp. 19-31
- [11] Zumsteg D, et al., *Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: Correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings*, Clinical Neurophysiology 2006; 117:2615–2626
- [12] Barreto A, et al., *Multiresolution Characterization of Interictal Epileptic Spikes based on a Wavelet Transformation*, Florida International University, 1995

- [13] Sörnmo L, Laguna P, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*, Elsevier Academic Press, Estados Unidos da América, 2005, pp. 10-55
- [14] Fish B, *EEG Primer – Basic Principles of Digital and Analog EEG*, 3ª Edição, Elsevier B. V., Holanda, 1999, p. 3, 73
- [15] Dudai Y, *Memory from A to Z: keywords, concepts and beyond*, Oxford University Press, Inglaterra, 2004, p. 103
- [16] Niedermeyer E, Silva F H, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*, 5ª Edição, Lippincott Williams & Wilkins, Estados Unidos da América, 2004, p. 111, 1224
- [17] Brown M, Semelka R, *MRI Basic Principles and Applications*, 3ª Edição, John Wiley and Sons, Estados Unidos da América, 2003, pp. 1-81
- [18] Secca M, Slides das aulas de Imagiologia, *A Imagem por Ressonância Magnética (IRM)*, 2009
- [19] Belkić K, *Molecular Imaging through Magnetic Resonance for Clinical Oncology*, Cambridge Int. Science Publishing, Suécia, 2004, pp. 11-17
- [20] Westbrook C, et al., *MRI in practice*, 3ª Edição, Wiley-Blackwell, 2005, pp. 10-22
- [21] Vlaardingerbroek M, et al., *Magnetic Resonance imaging: theory and practice*, 3ª Edição, Springer, 2003, pp. 15-16
- [22] Prasad P, *Magnetic resonance imaging: methods and biologic applications*, Humana Press, 2005, pp. 29-33
- [23] Dale A, et al., *Cortical Surface-Based Analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction*, Neuroimage 1999; 9:179-194
- [24] Talairach J, Tournoux P, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*, Thieme Medical Publishers, Estados Unidos da América, 1988, pp. 1-122
- [25] Bankman I, *Handbook of medical imaging: processing and analysis*, Academic Press, Estados Unidos da América, 2000, p. 555, 558

- [26] Goebel R, et al., *BrainVoyager QX – Getting Started Guide*, Versão 2.6, Brain Innovation B.V., 2008
- [27] Fischl B, et al., *Cortical Surface-Based Analysis. II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System*, Neuroimage 1999; 9:195-207
- [28] Tofts P, *Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease*, John Wiley & Sons Ltd, Inglaterra, 2003, pp. 414-438
- [29] Gore J, *Principles and practice of functional MRI of the human brain*, Journal of Clinical Investigation 2003; 112:4-9
- [30] Buxton R, et al., *Dynamics of Blood Flow and Oxygenation Changes During Brain Activation: The Balloon Model*, Magnetic Resonance in Medicine 1998; 39:855-864
- [31] Kobayashi E, et al., *Negative BOLD Responses to Epileptic Spikes*, Human Brain Mapping 2006; 27:488-497
- [32] Moonen C, Bandettini P, *Functional MRI*, Springer, 2000, p. 195
- [33] Rudin M, *Imaging in Drug Discovery and Early Clinical Trials*, Birkhäuser, Suíça, 2006, p. 38, 42
- [34] Lazar N, *The Statistical Analysis of Functional MRI Data*, Springer, Estados Unidos da América, 2008, pp. 23-25
- [35] Stippich C, et al., *Clinical Functional MRI*, Springer, Alemanha, 2007, pp. 10-38
- [36] Salek-Haddadi A, et al., *EEG quality during simultaneous functional MRI of interictal epileptiform discharges*, Magnetic Resonance Imaging 2003; 21:1159-1166
- [37] Bagshaw A, et al., *EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms*, Human Brain Mapping 2004; 22:179-192
- [38] Glover G, *Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI*, Neuroimage 1999; 9:416-429
- [39] Kobayashi E, et al., *Temporal and Extratemporal BOLD Responses to Temporal Lobe Interictal Spikes*, Epilepsia 2006; 47(2):343-354

- [40] Bagshaw A, et al., *EEG-fMRI Using z-Shimming in Patients With Temporal Lobe Epilepsy*, Journal of Magnetic Resonance Imaging 2006; 24:1025-1032
- [41] Cohen L, Holliday M, *Practical statistics for students: an introductory text*, 2ª Edição, SAGE, Inglaterra, 1996, p. 157

ANEXOS

PROCESSAMENTO DA IMAGEM TRIDIMENSIONAL - REMOÇÃO DO CRÂNIO

Em cada iteração \mathbf{t} , a coordenada x_k de cada vértice é actualizada de acordo com as forças de IRM (\mathbf{F}_M) e de redução de curvatura (\mathbf{F}_S):

$$x_k(\mathbf{t} + 1) = x_k(\mathbf{t}) + \mathbf{F}_S(\mathbf{t}) + \mathbf{F}_M(\mathbf{t}) \quad (a.1)$$

onde \mathbf{F}_S é dada por

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_S = \lambda_T \sum_{j \in N_k} (\mathbf{I} - \mathbf{n}_k \mathbf{n}'_k) \cdot (x_j - x_k) + \lambda_N \left(\sum_{j \in N_k} (\mathbf{n}_k \mathbf{n}'_k) \cdot (x_j - x_k) \right. \\ \left. - \frac{1}{V} \sum_i^V \sum_{j \in N_i} (\mathbf{n}_i \mathbf{n}'_i) \cdot (x_j - x_i) \right) \end{aligned} \quad (a.2)$$

e \mathbf{F}_M é dada por

$$\mathbf{F}_M = \lambda_M \mathbf{n}_k \prod_{d=1}^{30} \max(0, \tanh(I(x_k - d\mathbf{n}_k) - I_{\text{thresh}})) \quad (a.3)$$

onde λ_T e λ_N especificam a importância relativa das componentes tangencial e normal da força de suavização, λ_M representa o peso atribuído à força \mathbf{F}_M , \mathbf{I} é a matriz identidade 3×3 , N_k indica o conjunto de vértices vizinhos do vértice k , V é o número de vértices no molde, $\mathbf{I}(x)$ é o valor da intensidade no local x , enquanto \mathbf{n}_k e \mathbf{n}'_k indicam a superfície normal à localização de k e a sua transposta, respectivamente [23].

IMAGEM FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Análise estatística: Modelo Linear Geral

Sistema de equações do MLG:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & \dots & \dots & X_{1p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & X_{n1} & \dots & \dots & \dots & X_{np} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_0 \\ \vdots \\ b_p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1 \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix} \quad \Leftrightarrow \quad \mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e}$$

Análise t-estatística:

Do MLG temos que: $\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e}$

$$\mathbf{e} = \mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{b}$$

$$\mathbf{b} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{y}$$

\mathbf{c} representa um vector que contém os valores dos coeficientes beta correspondentes à hipótese nula. A hipótese nula enuncia que não existe efeito resultante de uma condição de activação relativamente a uma condição de controlo, isto é, não há diferenças entre as duas condições [35].

Através da utilização de uma notação matricial, a combinação linear que define o efeito estimado de um coeficiente beta pode ser escrita como o produto escalar dos vectores \mathbf{c} e \mathbf{b} . A hipótese nula pode então ser simplesmente descrita como $\mathbf{c}'\mathbf{b} = 0$. Para um dado número de preditores, este efeito pode ser testado com a seguinte estatística t, com $n - p$ graus de liberdade (n - número de pontos temporais/volumes do exame, p - número de preditores) [35]:

$$t = \frac{\mathbf{c}'\mathbf{b}}{\sqrt{\text{Var}(\mathbf{e})\mathbf{c}'(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{c}}}$$

Cálculo do valor probabilístico de erro, p :

A probabilidade de erro pode ser calculada a partir do valor de t através da utilização da função beta incompleta $I_x(a, b)$ e do número de pontos medidos N [35]:

$$p = I_{\frac{N-2}{N-2+t^2}}\left(\frac{N-2}{2}, \frac{1}{2}\right)$$

sendo que

$$I_x(a, b) = \int_0^x t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt, \quad 0 \leq x \leq 1$$

Cálculo do coeficiente de correlação múltipla, R :

O coeficiente de correlação múltipla mede o relacionamento linear entre uma variável e duas ou mais outras variáveis e a sua fórmula geral é dada por [41]:

$$R_{1,23} = \sqrt{\frac{r_{12}^2 + r_{13}^2 - 2r_{12}r_{13}r_{23}}{1 - r_{23}^2}}$$

em que $R_{1,23}$ representa a correlação múltipla entre a variável 1 e a combinação das variáveis 2 e 3, r_{12} é o coeficiente de correlação entre as variáveis 1 e 2, r_{13} é o coeficiente de correlação entre as variáveis 1 e 3, r_{23} é o coeficiente de correlação entre as variáveis 2 e 3.

Aplicação do MLG a uma região de interesse (ROI):

(a) ANOVA					
Source of Variation	df	SS	MS	F	p
Regression	1	8.232	8.232	32.182	0.000000
Residual	96	24.555	0.256		
Total	97	32.786	0.338		
data points = 98 R = 0.501 adj.R = 0.493 AR(1) = 0.352					

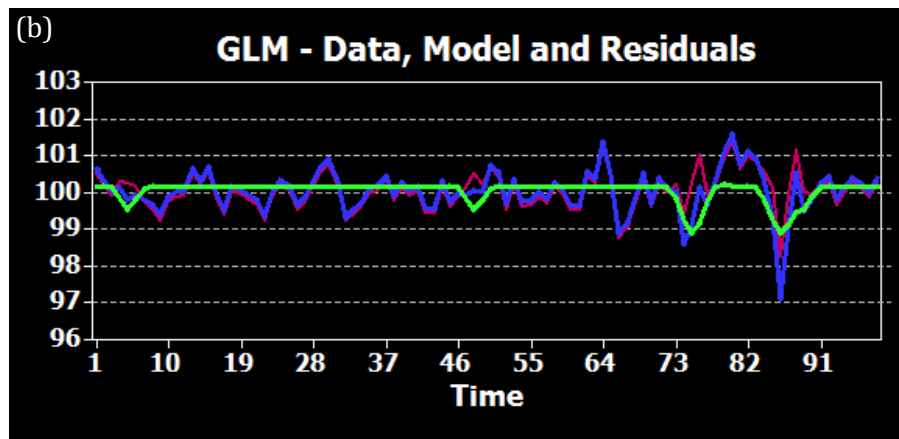
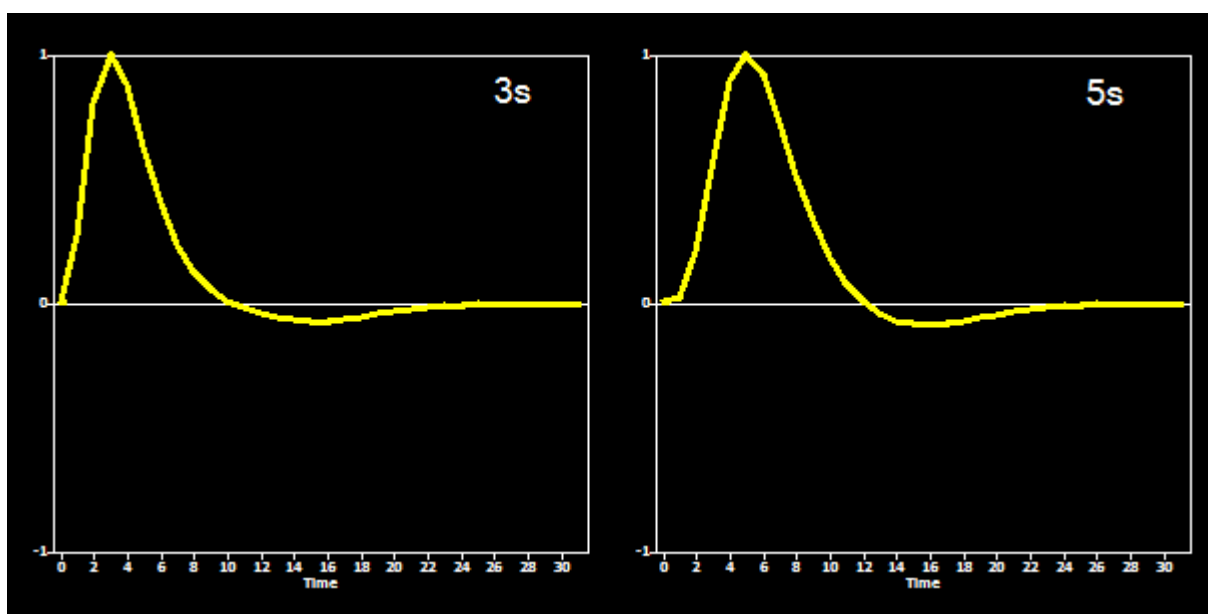


Figura a.1 – Ajuste do modelo escolhido para uma ROI do paciente GM, hemisfério esquerdo: indica quão bem o MLG escolhido se ajusta à região de interesse em questão. (a) Análise de variância. (b) Curvas representativas dos percursos temporais dos dados do exame e do modelo.

A figura a.1 (b) mostra 3 curvas: a curva azul representa os dados do exame de IfRM referentes ao percurso temporal da região de interesse seleccionada; a verde é o modelo, que mostra o ajuste do MLG baseado no paradigma de activação; e a curva vermelha é a curva de erro, obtida subtraindo a curva verde da curva azul [26].

FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA

A seguir apresenta-se a forma das funções de resposta hemodinâmica utilizadas, com picos a 3, 5, 7 e 9 segundos.



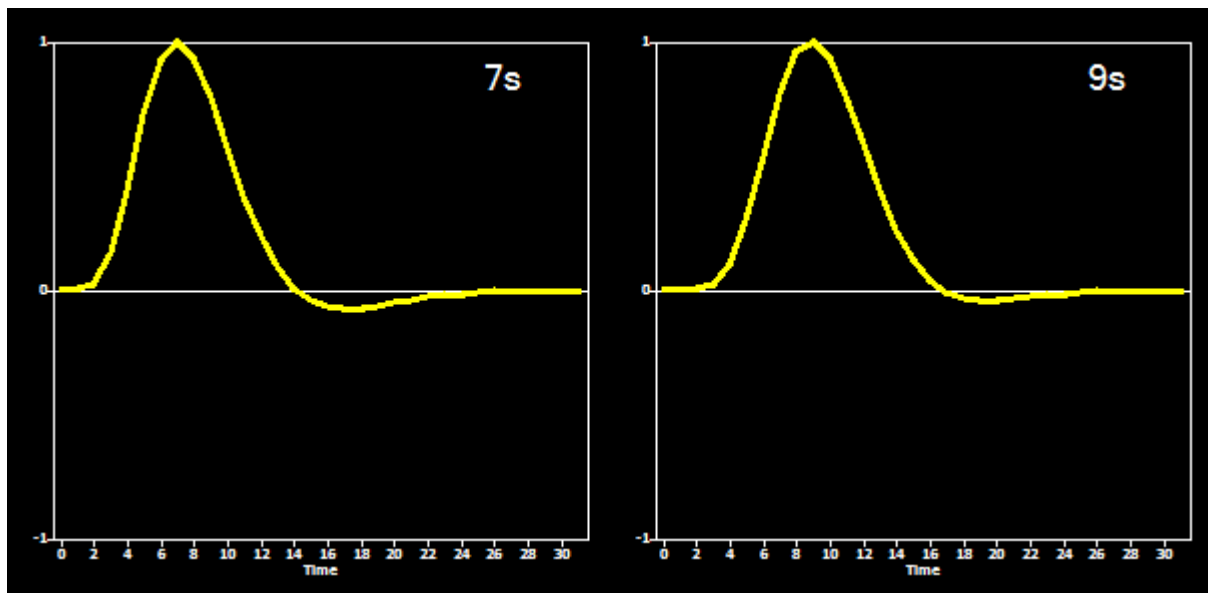


Figura a.2 – Forma das funções de resposta hemodinâmica com picos a 3, 5, 7 e 9 segundos.